



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN  
TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD

Facultad de Medicina

Universidad de Málaga

TESIS DOCTORAL

**EFFECTO ORGANOPROTECTOR CARDIACO Y  
RENAL DE LOS SENSIBILIZADORES DEL CALCIO  
EN PACIENTES CON SÍNDROME DE BAJO GASTO  
CARDIACO DURANTE EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA  
CARDIACA**

**ALFREDO MALO MANSO**

Marzo de 2021

Directores:

Marta Ramírez Aliaga

José Aurelio Gómez Luque


Tutor:

José Aurelio Gómez Luque



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA

AUTOR: Alfredo Malo Manso

 <http://orcid.org/0000-0002-0579-9507>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización  
pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): [riuma.uma.es](http://riuma.uma.es)



UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

## DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña ALFREDO MALO MANSO

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: EFECTO ORGANOPROTECTOR CARDIACO Y RENAL DE LOS SENSIBILIZADORES DEL CALCIO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE BAJO GASTO CARDIACO DURANTE EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA




Realizada bajo la tutorización de JOSE AURELIO GÓMEZ LUQUE y dirección de MARTA RAMÍREZ ALIAGA (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 28 de ABRIL de 2021

 Fdo.: ALFREDO MALO MANSO Doctorando/a	 Fdo.: JOSÉ AURELIO GÓMEZ LUQUE Tutor/a
	



EFQM AENOR



Edificio Pabellón de Gobierno. Campus El Ejido.  
29071  
Tel - 952 13 10 28 / 952 13 14 61 / 952 13 71 10





UNIVERSIDAD  
DE MÁLAGA



Escuela de Doctorado

Fdo.: MARTA RAMÍREZ ALIAGA

Director/es de tesis

Dr. José Aurelio Gómez Luque, Catedrático de Anestesia, Reanimación y Medicina del Dolor, del Departamento de Farmacología y Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

Dra. Marta Ramírez Aliaga, Facultativa Especialista de Área de Anestesia, Reanimación y Medicina del Dolor, del Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga.

CERTIFICAN Que D/D<sup>a</sup>. **ALFREDO MALO MANSO**

ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: **"EFECTO ORGANOPROTECTOR CARDIACO Y RENAL DE LOS SENSIBILIZADORES DEL CALCIO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE BAJO GASTO CARDIACO DURANTE EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDIACA"**, que consideramos tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en

Málaga 29 de marzo dos mil veintidós.



Dra. Marta Ramírez Aliaga

Directora de Tesis



Dr. José Aurelio Gómez Luque

Director de Tesis



Dr. José Aurelio Gómez Luque

Tutor/a de Tesis

*A La Mary y D. Alfredo*

## AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a las siguientes personas sin las que no hubiese sido posible realizar esta tesis:

Al Dr. Guerrero Orriach su dedicación y guía tanto de esta tesis como de mi carrera como investigador en general.

A la Dra. Navarro Arce por su ayuda en esta tesis que pude considerarse un paso más en la línea de investigación de la suya.

A los Dres. Gómez Luque y Ramírez Aliaga por su apoyo y cercanía a la hora de dirigirme. Ha sido todo un lujo tenerlos como directores.

A mis compañeros del servicio de Anestesiología y Reanimación del H. Universitario Virgen de la Victoria por su apoyo directo o indirecto.

A Bego, Markel y Jon por haber aguantado estoicamente mi dedicación a la realización tanto de esta tesis como de los cursos de metodología científica que la han hecho posible. Muchas gracias por vuestra comprensión y por estar siempre ahí.

A mis padres que en vida siempre me empujaron a estudiar, profundizar en el conocimiento en general y a realizar la tesis en particular, y que para mí siguen siendo un modelo a seguir.

## RESUMEN

### Introducción

El Síndrome de Bajo Gasto cardiaco postoperatorio (SGC) es una frecuente complicación de la cirugía cardiaca que multiplica por 17 la mortalidad. De la misma manera, este tipo de cirugía se asocia frecuentemente (30% de los casos) con disfunción renal postoperatoria que se relaciona con un incremento de la hospitalización y con una mortalidad del 30% a largo plazo. Por tanto, es fundamental el adecuado tratamiento y, especialmente, la prevención de ambas complicaciones.

Levosimendan es un sensibilizador del calcio con efecto inotrópico positivo que actúa sin incrementar el consumo de oxígeno. Además, en determinadas circunstancias, este fármaco puede producir un efecto de postcondicionamiento cardiaco consistente en la activación de diversas rutas metabólicas que resultan en la disminución del daño miocárdico.

Nuestra hipótesis de trabajo consiste en que levosimendan provoca una mejoría en la función renal en los pacientes con SBG que es independiente de su efecto hemodinámico.

### Objetivos

Evaluar el efecto de la administración de levosimendan en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiaca en pacientes con SBG analizando las siguientes variables:

1. Función renal, evaluada mediante variación en la cifra de creatinemia.
2. Función hemodinámica, valorada mediante cambios de índice cardiaco (IC), saturación venosa central (SvcO<sub>2</sub>) y valores plasmáticos del marcador de disfunción ventricular péptido natriurético cerebral N-terminal (Nt-proBNP).
3. Flujo renal medido por el Índice de Resistencia Vascular (IRV).

### Material y Métodos

Ensayo clínico aleatorizado realizado en 60 pacientes intervenidos de cirugía cardiaca en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria comparando la



evolución de la función renal en pacientes con SBG tratados con levosimendan vs dobutamina.

Los criterios de inclusión fueron: Pacientes con indicación de apoyo inotrópico por diagnóstico de SBG: índice cardíaco  $< 2 \text{ L min}^{-1} \text{ m}^{-2}$  con una presión de enclavamiento pulmonar (PPE)  $> 15 \text{ mm Hg}$  y/o saturación venosa central (SvcO<sub>2</sub>) menor del 65%).

Los criterios de exclusión fueron: historial de reacción adversa a levosimendan, cirugía combinada (ejemplo, reparación valvular o de cirugía carotídea), pacientes en situación de inestabilidad hemodinámica definida como tensión arterial sistólica menor de 90 mm de Hg tras adecuada reposición de volumen intravascular, disfunción renal preoperatoria estimada a través de la tasa de filtración glomerular (FG) preoperatoria (aclaramiento de creatinina  $< 50 \text{ ml/min}$ ), hipersensibilidad a levosimendan o a cualquiera de los excipientes, obstrucciones mecánicas significativas que afecten al llenado o al vaciado ventricular o a ambos, historia de arritmias tipo *Torsade de Pointes* y situación de shock cardiogénico (lactato plasmático  $> 4 \text{ mmol/L}$ ).

## Resultados

El grupo tratado con levosimendan presentaba en el momento de iniciar el tratamiento una peor situación desde el punto de vista hemodinámico (con mayor número de pacientes en tratamiento con adrenalina, así como menor valor de SvcO<sub>2</sub>) y renal (con un peor estadio AKI, *acute kidney injury*). A pesar de esto, la recuperación de la función renal, medida por el descenso de la creatinemia, fue superior en todos los momentos (a las 24 y 48 horas y en el momento del alta), aunque esta mejoría sólo resultó estadísticamente significativa en las primeras 24 horas (0,21 mg/dl (IC 95%: 0.032-0.38). También se observó una diferencia no significativa a favor del levosimendan en la diuresis a las 24 y 48 horas.

Estas mejorías no se asociaron a una mayor estabilidad hemodinámica ni a una mejor perfusión renal.

## Conclusión

El tratamiento con levosimendan en los pacientes con SBGC provoca una mejoría en la función renal a las 24 horas de tratamiento que posiblemente se

mantiene en al menos los primeros días del postoperatorio. Esta mejoría no depende de una mayor estabilidad hemodinámica ni de un mejor flujo renal.

El tratamiento con levosimendan es capaz de producir una recuperación equivalente de la disfunción miocárdica, respecto a los pacientes tratados con dobutamina, partiendo de pacientes inicialmente más graves.

No hay diferencia en el flujo renal por el tratamiento con levosimendan respecto a dobutamina.

## ÍNDICE

1.	Introducción	1
1.1.	Definición de Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco.	1
1.2.	Predictores y factores de riesgo	2
1.3.	Fisiopatología	5
1.4.	Monitorización hemodinámica	8
1.5.	Tratamiento	10
1.5.1.	Inotrópicos	11
1.5.2.	Algoritmo de manejo del SBGC	13
1.6.	Cardioprotección, pre y postcondicionamiento	13
1.7.	Nefroprotección	16
1.8.	Levosimendan	18
1.8.1.	Farmacocinética	20
1.8.2.	Efectos secundarios	21
1.8.3.	Organoprotección	21
1.8.3.1.	Neuroprotección	21
1.8.3.2.	Nefroprotección	22
1.8.3.3.	Función hepática	23
1.8.3.4.	Cardioprotección	23
1.9.	Biomarcadores de función cardíaca	27
1.10.	Escalas de clasificación de la disfunción renal	28
1.11.	Medición de la perfusión renal	30
2.	Hipótesis de trabajo	31
3.	Objetivos del estudio	31
4.	Material y Métodos	31
4.1.	Definición de la población de estudio: Criterios de selección	32
4.1.1.	Criterios de inclusión	32
4.1.2.	Criterios de exclusión	32
4.2.	Recogida de datos y fuentes de información	33
4.2.1.	Manejo hemodinámico y de función renal	33
4.2.2.	Datos recogidos	34

4.2.3.	Periodo de estudio	35
4.2.4.	Criterios de retirada	35
4.2.5.	Aspectos éticos	36
4.2.6.	Hoja de información y formulario de consentimiento	36
4.2.7.	Confidencialidad de datos	37
4.2.8.	Responsabilidad del investigador	37
4.2.9.	Toxicidad y modificaciones del tratamiento	38
4.3.	Análisis estadístico	40
5.	Resultados	40
5.1.	Características basales por grupos	40
5.2.	Análisis de la evolución de la función renal por grupos	44
6.	Discusión	46
7.	Limitaciones del estudio	52
8.	Conclusiones	52
9.	Abreviaturas	54
10.	Bibliografía	56
11.	Publicación aval de la tesis	70
12.	Publicación apoyo de tesis	70
13.	Premio de la tesis	70
ANEXO 1	Autorización comité ético	71
ANEXO 2	Autorización Agencia Española del Medicamento	72
ANEXO 3	Consentimiento informado	75
ANEXO 4	Premio Guadalquivir	83

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. DEFINICIÓN SÍNDROME DE BAJO GASTO CARDÍACO

Conceptualmente el Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco (SBG) es una situación hemodinámica con un gasto cardíaco (GC) insuficiente para mantener la demanda metabólica tisular. Tiene una expresión clínica variable que va desde situaciones que requieren apoyo transitorio con inotrópicos hasta shock cardiogénico y una alta mortalidad.

No existe una definición única y aceptada para el SBG, encontrándose en la literatura otras denominaciones tales como disfunción miocárdica postoperatoria, disfunción cardiocirculatoria postoperatoria, disfunción cardiovascular aguda, fracaso cardíaco postcirugía o fracaso cardíaco.

A su vez pueden encontrarse varias definiciones del SBG con un límite superior de IC entre 2 y 2,5 L min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>. **Perez Vela** en 2012 define el SBG como un índice cardíaco (IC) < 2,2 L min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup> sin hipovolemia relativa, definida por una PPE <15 mm Hg, si bien hoy en día disponemos de otras herramientas como la ecocardiografía, parámetros volumétricos e indicadores dinámicos para definir la hipovolemia sin necesidad de colocar un catéter de arteria pulmonar (CAP).

También se acepta la definición de la situación clínica compatible con SBG cuando se observa oliguria (diuresis < 0,5 mL Kg<sup>-1</sup> h<sup>-1</sup>), SvcO<sub>2</sub><60% con saturación arterial de oxígeno superior al 97%, lactato plasmático > 3 mmol/l tras corrección adecuada de la volemia, pacientes que precisan tratamiento inotrópico en el intraoperatorio y/o balón de contrapulsación (BCIAo) y que deben mantenerse al menos 12 h.

El shock cardiogénico se define por la suma de una disminución del GC con hipoperfusión e hipotensión (IC<2 L min<sup>-1</sup> m<sup>-2</sup>, presión arterial sistólica (PAS)<90

mm Hg o necesidad de vasopresores para mantenerla, PPE>16-18 mm de Hg y oliguria).

La incidencia de SBG varía entre el 3 y el 45% en los diferentes estudios y se asocia a aumento de la morbilidad, prolongación de la estancia en la unidad de cuidados críticos y aumento en el consumo de recursos. En concreto, **Mebazaa** en 2010 concluye que la mortalidad pasa de un 0,9% si no existe SBG hasta un 16,9% cuando este aparece.

## 1.2. PREDICTORES Y FACTORES DE RIESGO

Hasta la fecha se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de SBG postoperatorio, tanto de enfermedades concomitantes, como intraoperatorios o marcadores bioquímicos (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollo de SBG.

<b>Factores preoperatorios</b>	<b>Edad mayor de 65 años</b> <b>FEVI menor del 50%</b> <b>CBAG con CEC</b> <b>DM e IRC</b> <b>Desnutrición</b>
<b>Factores intraoperatorios</b>	Duración de la CEC Cirugía de emergencia Revascularización incompleta
<b>Predictores de laboratorio</b>	Hemoglobina Recuento de linfocitos < 2000 cls/cc Nt- ProBNP BNP Recuento linfocitario

Abreviaturas: FEVI (Fracción de eyección ventricular), CBAG (bypass aortocoronario), CEC (Circulación extracorpórea), DM (diabetes mellitus), IRC (Insuficiencia renal crónica)

En pacientes sometidos a CBAG se ha encontrado una asociación significativa entre edad, diabetes, insuficiencia renal, infarto reciente, baja FEVI , dilatación ventricular, cirugía urgente, utilización de CEC y revascularización incompleta (**Ding 2015**).

Hay factores de riesgo clásicos como la hipertensión arterial (HTA), el sexo femenino, la enfermedad coronaria con afectación de 3 vasos o afectación de la arteria descendente anterior que actualmente están en revisión (**Algarni 2011**).

El EuroSCORE es un modelo predictivo de mortalidad para los pacientes que son intervenidos de cirugía cardíaca desarrollado en el año 1995. Participaron 132 centros de 8 países europeos y tras su aparición se publicaron múltiples estudios de validación externa con excelente resultado hasta finales de la primera década del siglo XXI, momento en que comenzaron a aparecer estudios que acusaban al modelo de sobreestimación de la mortalidad. El modelo fue actualizado en 2011 sobre los datos de 23451 pacientes de 44 países, incluyendo España, apareciendo el Euroscore II (**Nashef 2011**) (tabla 2). Se concluyó que el modelo original había quedado obsoleto por una disminución de la mortalidad a pesar de intervenirse pacientes con más edad y mayor morbilidad.

Tabla2. Variables recogidos por el EuroSCORE

<b>Relacionadas con el paciente</b>	<b>Edad</b> <b>Sexo</b> <b>Aclaramiento de creatinina</b> <b>Arteriopatía periférica</b> <b>Baja movilidad</b> <b>Cirugía cardiaca previa</b> <b>EPOC</b> <b>Endocarditis activa</b> <b>Situación crítica perioperatoria</b> <b>DM insulín dependiente</b>
<b>Relacionadas con el corazón</b>	Escala NYHA Angina grado 4 Función ventricular IAM reciente HTP
<b>Relacionadas con la cirugía</b>	Urgencia Tipo de intervención Cirugía sobre aorta torácica

Abreviaturas: EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica), NYHA (New York Heart Association), IAM (infarto agudo de miocardio), HTP (hipertensión pulmonar)

Desde entonces este sistema ha sido validado en múltiples ocasiones, destacando el estudio de validación de **García Valentín** de 2014 en nuestro medio y que concluye que este modelo muestra una buena discriminación si bien subestima la mortalidad.

Los péptidos natriuréticos tipo B modulan la respuesta neurohormonal propia de la insuficiencia cardiaca. Se sintetizan como pre-pro-péptidos de 134 aminoácidos que se fragmentan en proBNP-108 (molécula precursora que se almacena en los miocitos). Tras liberarse se divide en un fragmento aminoterminal (Nt-proBNP) y BNP (molécula biológicamente activa). En humanos ambas moléculas se encuentran principalmente en miocardio



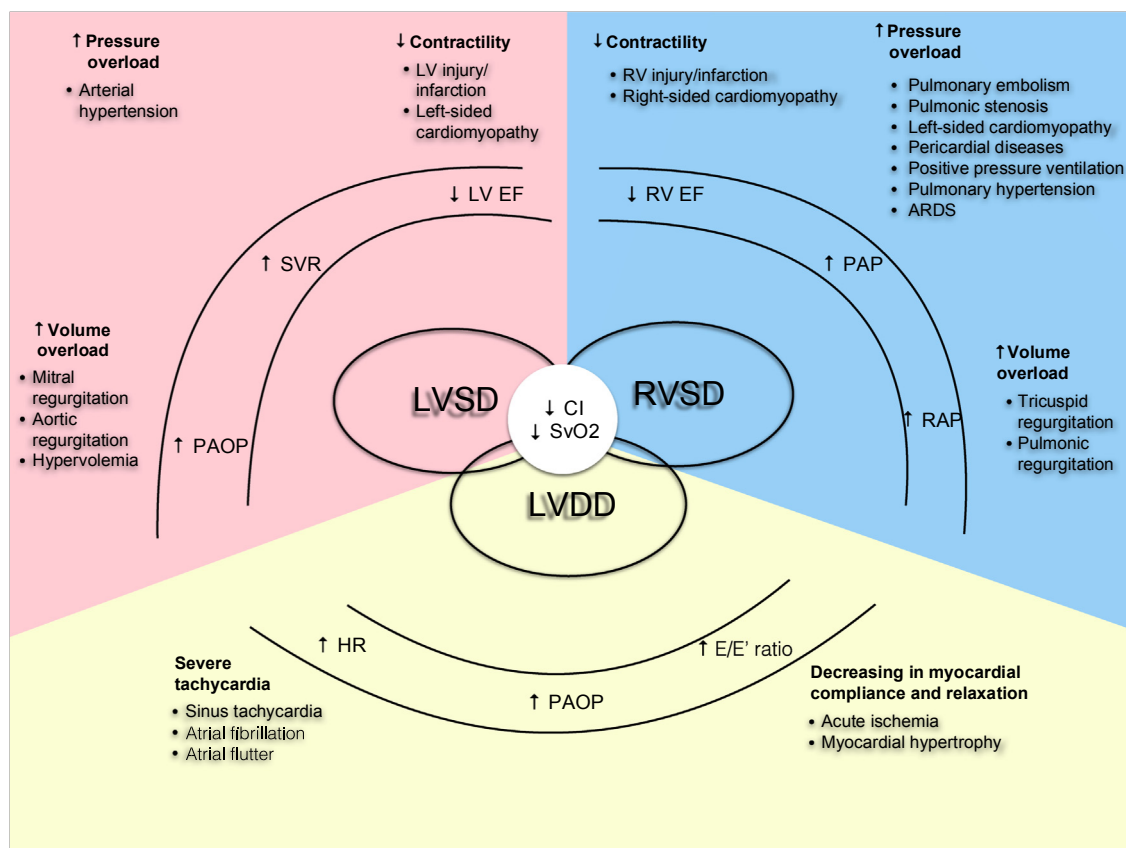
ventricular izquierdo y se ha constatado en estudios con animales su rápida secreción en situaciones de estrés miocárdico. El Nt-proBNP tiene una vida media superior al BNP y es más estable en tubos de cristal por lo que es el que se emplea como marcador (**Bayés-Genís 2015**).

El Nt-proBNP tiene un gran valor diagnóstico y pronóstico en la IC, habiendo sido validado como un marcador independiente de mortalidad tanto a 30 días como a 3 años, así como de aumento tanto de la estancia hospitalaria como en unidad de críticos (**Curthbertson 2009 y 2011**). Valores inferiores a  $125 \text{ pg ml}^{-1}$  tienen un elevado valor predictivo negativo para IC.

### 1.3. FISIOPATOLOGÍA

**Lomivorotov** en 2017 describe 3 mecanismos principales como causa del SBG: Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI), disfunción sistólica del ventrículo derecho (VD) y disfunción diastólica pudiendo aparecer de forma aislada o combinados. (Figura 1)

Figura 1. Mecanismos causales del SBGC (Lomivorotov 2017)



Abreviaturas: ARDS(Síndrome de Distress respiratorio Agudo); CI (Índice cardíaco); E (Velocidad temprana de flujo a nivel de la válvula mitral); E' (Velocidad temprana de flujo del anillo mitral); EF,(Fracción de eyección); HR (Frecuencia cardíaca); LVDD (Disfunción ventricular diastólica); LV (Ventrículo izquierdo); LVSD (Función sistólica del ventrículo izquierdo); PAP (Presión arterial pulmonar); PAOP, (Presión de oclusión de la Arteria Pulmonar); RAP (Presión de aurícula derecha); RV (Ventrículo derecho); RVSD (Disfunción sistólica derecha); SVR (Resistencia vascular sistémica); SvO2 (Saturación Venosa Mixta).

La respuesta inflamatoria de la cirugía cardíaca se produce, fundamentalmente, de forma secundaria a la agresión quirúrgica, aunque la transfusión de hemoderivados, el sangrado elevado, la hipotermia y la circulación extracorpórea colaboran en la misma; esta última puede desencadenar la respuesta inflamatoria a través de 2 mecanismos: La puesta en contacto de la sangre con elementos extraños de la bomba y el síndrome de isquemia-reperfusión como resultado del clampaje aórtico (Laffey2002).

Una respuesta inflamatoria autolimitada tiene importantes ventajas como la activación del sistema inmune que disminuirá la probabilidad de infección y

mejorará la cicatrización, sin embargo una respuesta excesiva favorece la aparición del SBG provocando una disfunción de los miocitos que se traduce en una disminución de la contractilidad miocárdica (**Perez Vela 2012**).

La manipulación cardiaca genera también un daño directo así como la presión ejercida por los retractores y la canulación para la circulación extracorpórea. Las incisiones y suturas pueden dañar también los sistemas de conducción cardiaca

El mantenimiento de una adecuada protección miocárdica es fundamental para atenuar la respuesta inflamatoria y su ausencia puede generar una disfunción ventricular tanto sistólica como diastólica. Una de las medidas principales para la protección miocárdica es la cardioplegia, cuya composición, temperatura y forma de suministro están en continua revisión. (**Barboza de Oliveira 2014**).

La anatomía y función cardiaca preoperatorias también pueden favorecer la aparición del SBG, dando lugar a la disfunción cardiaca izquierda a una disminución del GC, con aumento de la PPE y edema pulmonar cardiogénico.

La disfunción diastólica es muy frecuente tras la cirugía cardiaca y genera una relajación y llenado anormales del ventrículo durante la diástole, lo que también disminuye el GC. No obstante, en los pacientes postoperados esta disfunción no suele producir SBG de forma aislada, requiriendo de otros factores como la fibrilación auricular (FA), la HTA o una protección cardiaca inadecuada. Además, la disfunción parece recuperarse pasados 6 meses de la cirugía (**Shi 2006**).

Mención aparte merece la disfunción de VD que aparece por un incremento de la resistencia vascular pulmonar que generan hipertensión pulmonar (HTP), por una sobrecarga del VD o por una hipocontractilidad del mismo. Generalmente aparece por una combinación de mecanismos como el aumento de la precarga y postcarga del VD, la alteración de la perfusión de la coronaria derecha y la disminución de la contractilidad. El aumento de la precarga aparece por regurgitación tricuspídea o pulmonar, y el aumento de la postcarga surge si hay enfermedad aórtica o mitral, HTP, respuesta inflamatoria post circulación

extracorpórea, insuficiencia respiratoria aguda y necesidad de ventilación con presión positiva elevada. (Zochios 2014).

La perfusión de la coronaria derecha a diferencia de la izquierda ocurre tanto en sístole como en diástole y en consecuencia su perfusión disminuye tanto si aumenta la presión de la arteria pulmonar como si disminuye la presión arterial diastólica. La isquemia o infarto perioperatorios producirán un deterioro de la contractilidad que a su vez desplazará el septo interventricular hacia el VI disminuyendo su precarga y el GC.

Figura 2. Factores perioperatorios para el desarrollo del SBGC. Epting 2016

*Pathophysiology of Post-Operative Low Cardiac Output Syndrome*

*Current Vascular Pharmacology, 2016, Vol. 14, No. 1 15*

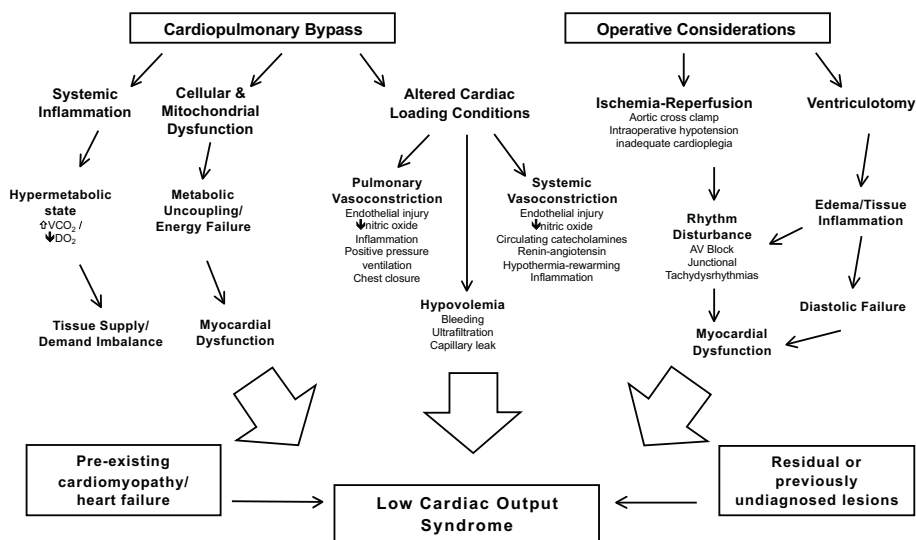


Fig. (1). Perioperative Factors Contributing to LCOS. Factors driven by exposure to CPB (i.e., systemic inflammation, cellular & mitochondrial dysfunction, altered loading conditions) and those influenced by cardiac surgery (i.e., ischemia, ventriculotomy) are noted schematically contributing to LCOS.

#### 1.4. MONITORIZACIÓN HEMODINÁMICA

La ecocardiografía permite diferenciar la causa del SBG y evaluar la FEVI, los volúmenes cardíacos, la patología valvular, la circulación pulmonar, el derrame pericárdico, las funciones sistólica y diastólica y la respuesta al volumen. Es por tanto una herramienta fundamental no solo en el diagnóstico del SBG sino en la orientación sobre su causa y tratamiento. Sin embargo no es capaz de proporcionar una monitorización continua del GC.

La termodilución por medio de un CAP se realiza inyectando solución salina fría por el extremo proximal del catéter y midiendo el cambio de temperatura en la sangre en el extremo distal. Permite realizar una medición intermitente del GC que se asemeja a una medición continua del mismo. Sin embargo no permite diagnosticar de forma inmediata caídas bruscas del GC y presenta complicaciones debido a la colocación del propio CAP como la infección, riesgo de arritmias, trombosis...

La termodilución transpulmonar se realiza a través de la inyección de suero salino frío por una vía yugular o subclavia seguido de la medición del cambio de temperatura en un catéter arterial. Permite el cálculo del GC de manera continua.

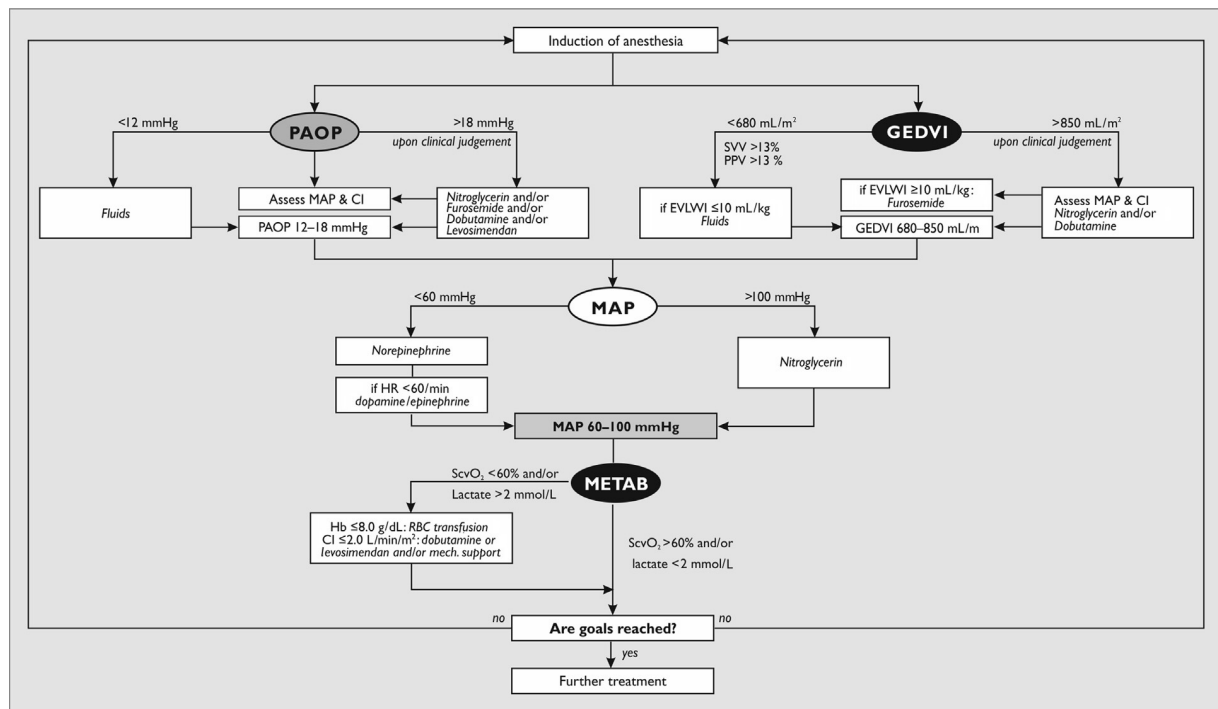
La litiodilución transpulmonar es similar a la termodilución pero emplea litio a bajas dosis en vez de suero frío y tiene la ventaja de que el litio puede inyectarse incluso desde una vía periférica. Sus limitaciones son los pacientes en tratamiento con litio, los relajantes musculares no despolarizantes (que son sales que interaccionan con el receptor) y los *shunt* intracardiacos.

Los métodos de análisis de la curva de presión arterial se basan en que la onda de presión arterial es proporcional al volumen sistólico. Mediante el análisis algorítmico se transforma la curva de presión en volumen. Dado que la presión de pulso es proporcional al volumen de eyección y a la elasticidad aórtica, el sistema correlaciona las variaciones de la presión arterial con cambios en el volumen de sangre (volumen de eyección), siempre que la resistencia aórtica permanezca constante. El análisis está muy influido por la impedancia aórtica. **(García 2011)**

El método PRAM (Pressure Recording Analytical Method) empleado por el sistema Mostcare ® tiene una precisión de 1000 Hz y permite el análisis latido a latido de la onda de presión no requiriendo calibración previa ni datos preestimados del paciente.

Las técnicas idóneas para determinar la contractilidad ventricular y el índice cardiaco se consideran hoy en día la ecocardiografía y termodilución respectivamente. No obstante el análisis de la onda de pulso ha demostrado presentar una muy buena correlación con ambas, incluso en situaciones de inestabilidad hemodinámica tras cirugía cardiaca. (Scolletta S 2013, Barile L 2013).

Figura 3. Protocolo de tratamiento del SBGC guiado por monitorización hemodinámica. Lomivorotov 2017.



Abreviaturas: CI (Índice cardiaco); CPB (Bypass cardiopulmonar); EVLWI (agua extrapulmonar); GEDVI (Índice de Volumen al final de la diástole); Hb (Concentración de hemoglobina); HR (Frecuencia cardiaca); MAP (Presión arterial media); METAB (Metabolismo); PAOP (Presión de enclavamiento pulmonar); PPV (variación de la presión del pulso); RBC (Glóbulos rojos); ScvO2 (Saturación Venosa Central); SVV (Variación de Volumen Sistólico).

## 1.5 TRATAMIENTO

Debe iniciarse por la corrección de los factores precipitantes si los hubiera, como pueden ser la anemia, hipovolemia, hipoxia, alteraciones metabólicas, arritmias, taponamiento cardiaco, neumotórax a tensión... Tras esto se inicia la

administración de fármacos inotrópicos y vasoactivos o el uso de dispositivos como el BCIAo o la asistencia ventricular.

### 1.5.1. INOTRÓPICOS

La adrenalina es una amina simpaticomimética que actúa a través de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$  sobre una gran cantidad de sistemas del organismo. A nivel cardiovascular tiene por tanto un potente efecto inotrópico y cronotrópico positivos estimulando los receptores  $\beta_1$  y vasoconstrictor mediante su agonismo  $\alpha_1$ . Mediante la estimulación  $\beta_2$  disminuye, vía AMPc, la degranulación de mastocitos, disminuyendo por tanto la respuesta inflamatoria.

La dobutamina es un agonista  $\beta_1$  con ligero efecto  $\beta_2$  y  $\alpha_1$  lo que da lugar a un descenso de la tensión arterial (TA).

La dopamina es una sustancia endógena con efectos dosis dependientes. A dosis inferiores a  $2 \mu\text{g Kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  causa vasodilatación mediante la estimulación directa de los receptores dopaminérgicos esplácnicos y renales. También actúa sobre el epitelio tubular renal estimulando la natriuresis. Con dosis entre 2 y 5 mcg/Kg/min tiene un efecto predominantemente  $\beta_1$  que resulta en inotropismo y cronotropismo positivos. Entre 5 y 15 mcg  $\text{Kg}^{-1} \text{ min}^{-1}$  tiene efecto  $\alpha$  y  $\beta$ , aumentando también la presión arterial (PA). El principal problema con este fármaco es su arritmogenicidad, por lo que ha sido prácticamente abandonado como inotrópico en cirugía cardíaca. **(DeBacker2010)**. Aunque a bajas dosis tiene un efecto teóricamente beneficioso sobre la función renal tampoco hay evidencia clara que apoye su uso con este propósito. **(Lauschke2006, Xing2016, Giamouzis2010)**

La noradrenalina es predominantemente un agonista  $\alpha$ -adrenérgico, con cierto efecto  $\beta$  -adrenérgico, que aumenta la resistencia vascular sistémica y la frecuencia cardíaca, con un amplio rango terapéutico. Por tanto, mejora la hemodinamia y aumenta tanto la producción de orina como el aclaramiento de

creatinina en pacientes hipotensos a los que previamente se les ha optimizado la volemia.

Los inhibidores de la fosfodiesterasa (IPD), milrinona, la amrinona y la enoximona aumentan la adenosina monofosfato intracelular inhibiendo la fosfodiesterasa tipo III (PDE III) y produciendo efectos inotrópicos positivos y vasodilatadores, sistémicos y pulmonares. No aumenta el consumo miocárdico de oxígeno ( $VmO_2$ ) ni la frecuencia cardíaca (FC) miocárdica, a diferencia de las catecolaminas. Su indicación principal es en pacientes con disfunción sistólica del VD debido a su efecto vasodilatador pulmonar, lo que conduce a una disminución de la postcarga del VD.

En un estudio realizado en Francia sobre el uso de inotrópicos y fármacos vasoactivos en el postoperatorio de cirugía cardíaca, el 38% de los pacientes requirió uno o más inotrópicos. La dobutamina fue el inotrópico más utilizado (65%), seguida de la noradrenalina (31%) y la adrenalina (24%). (**Bastien 2005**).

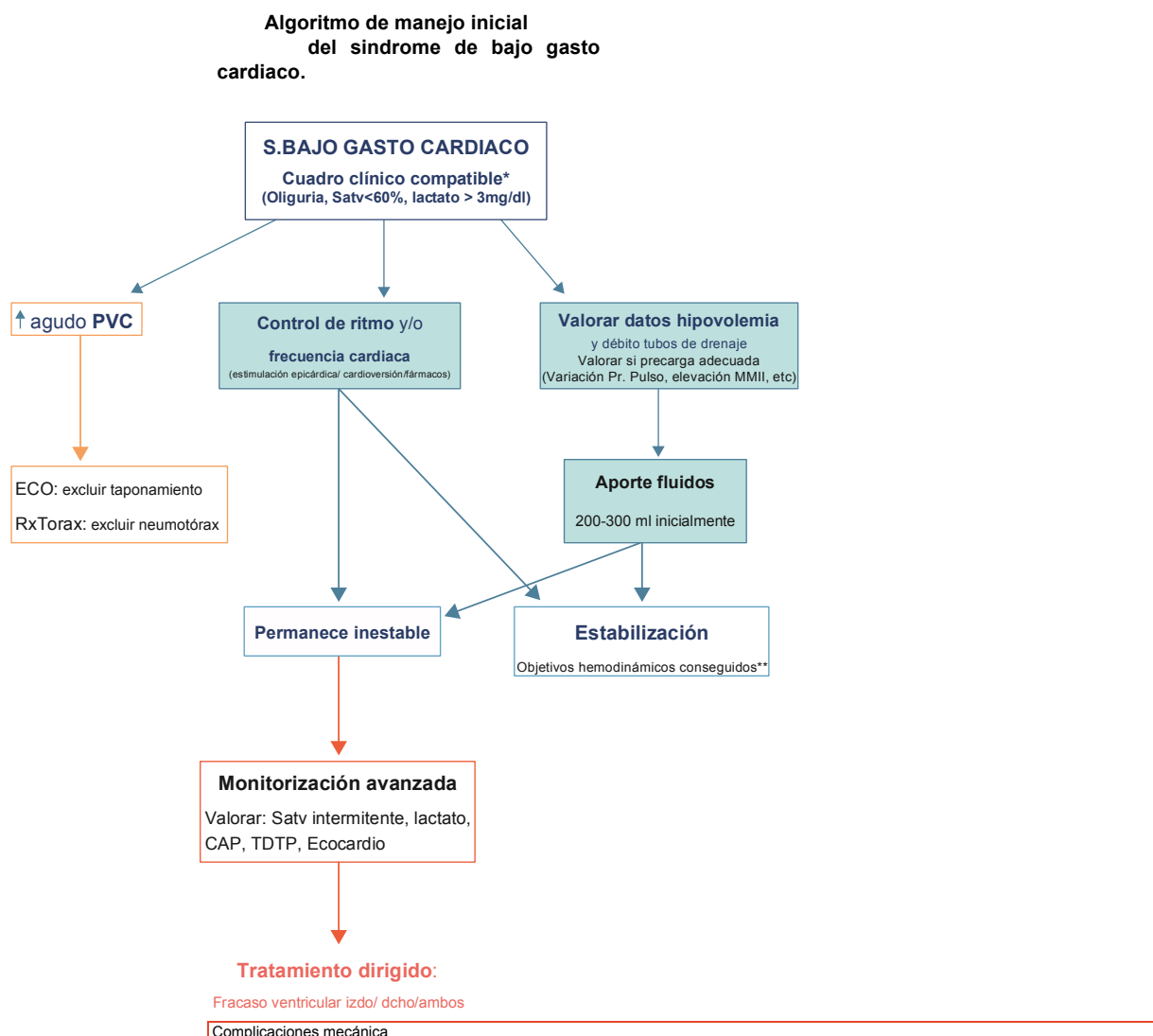
En una encuesta realizada en Alemania sobre la monitorización y el uso de inotrópicos en el postoperatorio de cirugía cardíaca, el fármaco más utilizado en el SBG fue la adrenalina (41.8%), seguido de la dobutamina (30.9%), IPDIII (14.5%), dopamina (7.2%) y noradrenalina (1.9%). Las combinaciones de inotrópicos más utilizadas fueron: adrenalina / IPDIII y dobutamina / noradrenalina. (**Kastrup 2013**).

Estos estudios muestran que hay diferencias sustanciales en el tratamiento de los pacientes después de la cirugía cardíaca por lo que **Nielsen 2011** concluye que la utilización de un agente u otro depende en gran medida del médico, siendo necesario realizar estudios al respecto.



## 1.5.2. ALGORITMO DE MANEJO DEL SBGC

Figura 4. Algoritmo de manejo inicial del SBG. Perez-Vela 2012.



## 1.6. CARDIOPROTECCIÓN, PRE Y POSTCONDICIONAMINETO

El concepto de cardioprotección fue acuñado por **Kübler** en 1996 que la definió como “todos los mecanismos y medios que contribuyen a la preservación del corazón reduciendo o incluso previniendo el daño miocárdico”. En aquella época se referían básicamente a la prevención del remodelamiento miocárdico que se había visto ocurría con los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECAs), sin embargo todos los mecanismos adaptativos que contribuyen a la preservación del miocardio deben considerarse cardioprotectores.

La isquemia y la subsiguiente reperfusión del miocardio puede generar lesiones reversibles o irreversibles que pueden manifestarse en forma de arritmia, hipocontractilidad y lesión vascular o microvascular coronaria. Los mecanismos para este daño incluyen la formación de radicales libres, la sobrecarga de calcio y la alteración de la circulación coronaria (**Ross1999**). El objetivo de la cardioprotección es limitar el daño que aparece con la isquemia-reperfusión habiéndose descrito múltiples mecanismos cardioprotectores como la hipotermia, la cardioplejia, el  $\beta$ -bloqueo o el bloqueo de los canales de calcio.

Las estrategias protectoras incluyen la preservación y reposición de los almacenes de fosfatos de alta energía, modulando los gradientes intracelulares y el uso de eliminadores de oxígeno de radicales libres y / o antioxidantes, e inhibidores de los sistemas del complemento y de activación de neutrófilos. La mayoría de estas estrategias, utilizando moduladores de adenosina, soluciones de cardioplejia, inhibidores de intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , fármacos que facilitan la apertura de canales de ATP, agentes antiapoptóticos y muchos otros medicamentos con efectos probados en las vías de complemento-inflamación se han demostrado en estudios experimentales y observacionales.

En 1986 **Murry** introdujo el concepto de preconditionamiento isquémico al demostrar en perros que realizando 4 periodos de isquemia de 5 min con descansos de 5 min previo a otro de 40 min la zona infartada era menor que en el grupo control. Desde entonces se han realizado numerosos estudios que han demostrado que el preconditionamiento isquémico preserva la función del endotelio vascular, disminuye los polimorfos nucleares y disminuye la apoptosis.

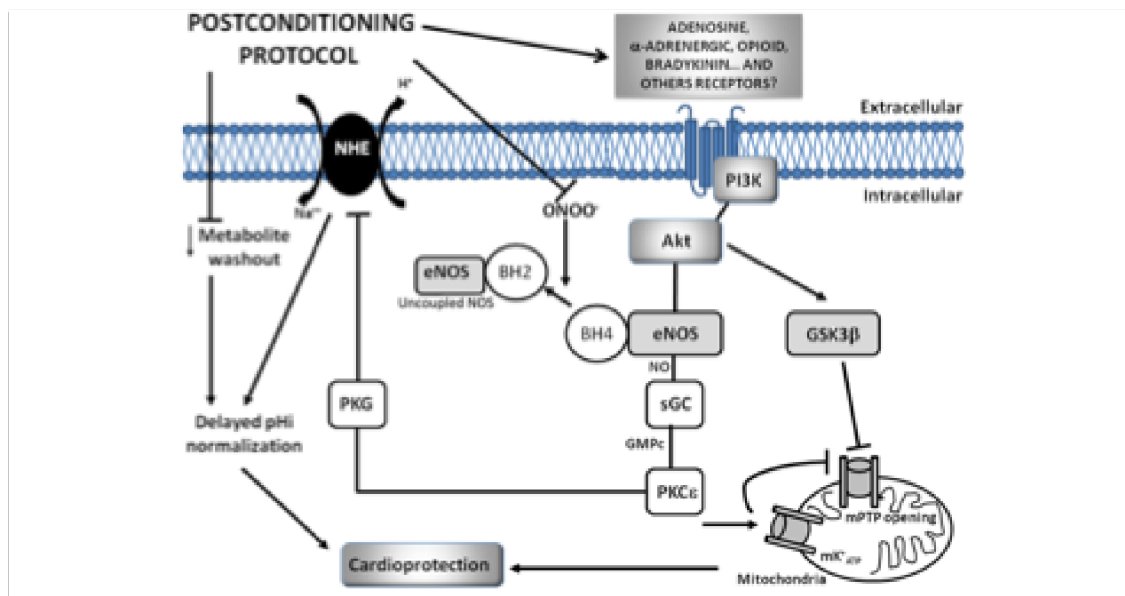
En 1998 **Hattori** publica un trabajo en el que demuestra que la reperfusión progresiva en perros también disminuye el área del infarto de forma similar al preconditionamiento isquémico y posteriormente distintos estudios han demostrado lo mismo en otras especies animales.

Durante la isquemia-reperfusión el endotelio vascular se daña respondiendo peor a la vasodilatación con acetilcolina, aumentando la adherencia de los leucocitos a través de la expresión de P-selectinas e incrementando los radicales de oxígeno reactivo. Toda esta respuesta se atenúa con el postcondicionamiento isquémico así como el fenómeno de “no reflujo”, consistente en una incapacidad de recuperar el flujo sanguíneo a pesar de no existir oclusión en el momento de la perfusión (**Buchholz 2014**).

De manera similar al preconditionamiento, el postcondicionamiento dispara diversas rutas de señalización en las cuales participan varios componentes moleculares como el óxido nítrico, la proteincinasa de fosfatidilinositol-3-OH, la cinasa regulada por señales extracelulares (ERK 1/2), y finalmente la ruta de aumento del factor activador de supervivencia (SAFE). Las vías protectoras parecen converger en una inhibición de la apertura de los poros de transición de la permeabilidad mitocondrial (mPTP).

Por otro lado, la evidencia experimental indica que los anestésicos volátiles, los opiáceos, el levosimendan y otros grupos farmacológicos como los sensibilizadores del calcio (**Kass 2006**) son capaces de ejercer efectos cardioprotectores bajo ciertas condiciones, constituyendo un postcondicionamiento farmacológico muy útil, de esta manera los primeros minutos de la perfusión representan una oportunidad para activar los mediadores antes mencionados. En este sentido, se ha comprobado que desflurano y el sevoflurano tienen efecto cardioprotector en comparación con un régimen de anestesia intravenosa, siendo controvertida su repercusión en la morbilidad. (**Pisano A 2016, Landoni G 2016, 2019**).

Figura 5. Principales rutas metabólicas implicadas en el postcondicionamiento. Buchholz 2014



## 1.7. NEFROPROTECCIÓN

El Fracaso renal agudo (FRA) es una complicación postoperatoria muy importante de la cirugía cardíaca que puede aumentar la mortalidad por encima del 50%. La función renal preoperatoria influye sobre el riesgo de fracaso renal agudo postoperatorio y la mortalidad mas que la de la FEVI o el grado funcional según la escala NYHA (**Hillege 2000, 2006**). En 2005 se publicó el Cleveland Clinic Foundation Score System en un intento de predecir la aparición de fracaso renal agudo postoperatorio tras intervención de cirugía cardíaca (tabla 3) (**Thakar 2005**).

Tabla 3. Cleveland Clinic Foundation Score System

Factor de Riesgo	Puntos
Género femenino	1
Insuficiencia cardíaca congestiva	2
FEVI<35%	1
BCIAo preoperatorio	2
EPOC	1
Diabetes insulindendiente	1
Cirugía cardíaca previa	1
Cirugía urgente	2
Cirugía valvular aislada	1
Bypass+Válvula	2
Otras cirugías cardíacas	2
Creatinina preoperatoria entre 1,2 y 2,1 mg/dl	2
Creatinina preoperatoria mayor de 2,1	5

Es a su vez una complicación frecuente en los postoperatorios de cirugía cardíaca así como en la sepsis. (**Rosner 2008,2012**) y se asocia a una elevada morbilidad (**Kallel 2013**).

**Jianchang 2016**, en un reciente metaanálisis encontró que un 22,3% de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca presentaban AKI superior a 0 y un 2,3% precisaban de terapia de reemplazo renal. En el análisis de la mortalidad agrupada se constató un aumento de la misma del 10,7% a corto plazo y de hasta un 30% a largo plazo, aumentando esta en relación con la gravedad del FRA. Se encontró que la mortalidad asociada a AKI era menor en los pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica y en los que no se empleaba CEC. Entre los factores de riesgo preoperatorios también destacan edad, diabetes, IRC, anemia, transfusiones y disfunción cardíaca previa. También aumentan la probabilidad la cirugía de urgencia y la reintervención.

Incluso aunque se recupere la función renal persiste una mayor mortalidad a largo plazo en los pacientes que sufren deterioro de la función renal perioperatoria (**Corredor 2016**).

La lesión que se ve más en pacientes tras cirugía cardíaca es la necrosis tubular aguda. Esta se inicia con una alteración de la perfusión renal que conduce a una insuficiencia renal prerrenal y esta a su vez a una depleción de ATP y lesión oxidativa que a su vez activa la células endoteliales y epiteliales generando un estado proinflamatorio. La aparición de la necrosis tubular aguda viene precedida de la aparición de biomarcadores como el marcador de daño renal (KIM-1), la interleucina 8 o la N-acetil-b-D-glucosaminidasa (NGAL) y posteriormente un aumento de la creatinina (**Rosner 2008**).

La etiología es multifactorial influyendo la inestabilidad hemodinámica, la respuesta a la isquemia-reperfusión y la utilización de fármacos nefrotóxicos. A su vez los mecanismos por los que aparece el daño son variados e incluyen toxinas exógenas y endógenas, factores metabólicos, la isquemia-reperfusión, la activación neurohumoral, la inflamación y el estrés oxidativo.

Lo que parece evidente es que es fundamental tratar de prevenir el deterioro renal tanto en el preoperatorio como en el momento del inicio de la agresión ya que son los momentos clave para intentar disminuir la respuesta inflamatoria.

Al igual que en la cardioprotección varios estudios demuestran que el postcondicionamiento isquémico mejora la función renal postoperatoria (**Hunter 2015, Cao 2018**), sin embargo este punto está en entredicho y a la espera de la aparición de nueva evidencia (**Giannopoulos 2017**).

### 1.8. LEVOSIMENDAN

Es un enantiómero activo del simendan, derivado de la dinitrilo-pirazinona del grupo farmacológico de los sensibilizadores de los canales del calcio. Su

mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque se sabe que no afecta a los receptores  $\beta$ . Actúa tanto por si mismo como con su metabolito activo OR1896. Aumenta la afinidad de la troponina C por el calcio lo que hace que sea inotrópico positivo y abre los canales K-ATP dependientes de las membranas celulares del músculo liso vascular, lo que explica porqué es vasodilatador. También participa en la apertura de los canales K-ATP de la membrana mitocondrial, lo que explica su efecto atenuador del daño por isquemia miocárdica, disminuyendo el tamaño del infarto **(Salgado-Pastor 2015)**.

La acción inotrópica positiva es determinada por el aumento de la sensibilización de los canales del calcio y no por estimulación simpática. No aumenta el consumo miocárdico de oxígeno y se han constatados aumentos de la contractilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca III-IV del 40% con un aumento de la frecuencia cardiaca del 6% **(Kivikko 2002)**.

El efecto inotrópico se lleva a cabo por un mecanismo facilitador de la interacción entre troponina I y troponina C mediante la hidrólisis de adenosin trifosfato (ATP) a adenosin difosfato (ADP). La troponina C posee cuatro sitios de unión al  $\text{Ca}^{2+}$ , 2 en la porción N-terminal y 2 en la porción C-terminal, siendo la porción N-terminal la involucrada en el acortamiento de la fibra.

Levosimendan se une a la troponina C en la porción hidrófoba de la porción Nterminal, lo que provoca que la región flexible se convierta en porción rígida disminuyendo las regiones dominantes libres. La estabilización conformacional de la troponina C inhibe a la troponina I, este mecanismo acelera y desacelera los puentes cruzados actina-miosina. También produce puentes cruzados más débiles durante la diástole, cuando el calcio intracelular es bajo, lo que produce una mejoría en la relajación. El metabolito activo OR-1896 tiene los mismos efectos, pero su interacción con la troponina C no se ha demostrado **(Sorsa T 2004)**. El aumento de la sensibilidad al calcio debería producir un efecto lusiotrópico negativo, pero, por el contrario, ejerce un efecto lusiotrópico positivo directo, ya que acorta el tiempo de relajación isovolumetrica y mejora el llenado ventricular izquierdo **(Papp 2012)**.

Posee efecto vasodilatador en el sistema arterial y venoso a través de la apertura de los canales K-ATP dependientes de la membrana celular de las células del músculo liso, lo que conduce a hiperpolarización celular y vasodilatación. Se ha sugerido también una acción sobre la apertura de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  como un mecanismo adicional para disminuir la precarga. La vasodilatación que ejerce sobre el lecho vascular pulmonar disminuye la postcarga del ventrículo derecho, incrementa el flujo coronario al mejorar la función endotelial mediante el aumento de la producción de óxido nítrico asociado a la apertura de los canales K-ATP dependientes y la producción de AMPc. Se han identificado diferentes canales de potasio (Canal  $\text{K}^+$  sensible a la glibenclamida, canales de  $\text{K}^+$  con voltaje controlado, canales  $\text{K}^+$  activados con  $\text{Ca}^{2+}$  y canales  $\text{K}^+$  sensibles a ATP) que varían en número dependiendo del tipo de vaso sanguíneo y también del diámetro vascular.

Es un potente IPD III y IV, con mayor selectividad a la PDE III, predominantemente en el miocardio, con el subsecuente incremento de los niveles de AMPc. Algunos estudios han intentado relacionar el efecto lusiotrópico e inotrópico de levosimendan con el AMPc, sin embargo, para un aumento detectable de los niveles, se requieren al menos dos isoformas de PDE, preferiblemente PDE III y PDE IV, y está claramente demostrado que ni levosimendan ni su metabolito activo afecta la función de otras isoenzimas de PDE en sus concentraciones terapéuticas.

Además de sus efectos inotrópicos y vasodilatadores, levosimendan tiene varios otros efectos importantes, incluyendo un efecto antiinflamatorio y anti- apoptótico, mediante la disminución de la producción de citoquinas pro- inflamatorias, que podrían relacionarse con el efecto cardioprotector (**Soeding PF2011**).

### 1.8.1. FARMACOCINÉTICA

La vida media del levosimendan es de 1-1,5 hs y se une en un 98% a proteínas plasmáticas. Después de la dosis de carga y de mantener una perfusión constante tardan 4 horas en estabilizarse los niveles. Su metabolización resulta en 2 metabolitos activos principalmente, el OR-1855 que se obtiene en el



intestino delgado y el OR-1896 que se acetila en el hígado. Este último tiene una vida media de eliminación de 80 horas y se une a proteínas plasmáticas en un 40% lo que explica el efecto tan prolongado del fármaco que puede durar hasta 7 días tras el fin de su administración (**Lilleberg J 2007**).

No obstante estos tiempos varían y se ha visto que en pacientes con insuficiencia cardiaca tras 24 horas de infusión el OR-1896 alcanza su pico máximo 2 días después del fin de la misma y sigue circulando las 2 semanas siguientes (**Asif 2016**). En la insuficiencia renal o hepática simplemente se prolonga su eliminación por lo que no hay contraindicación para su uso en estas situaciones ni se requiere ajuste de dosis (**Puttonen 2008**).

### 1.8.2. EFECTOS SECUNDARIOS

Los principales son cefalea, hipotensión e hipocalcemia leve.

### 1.8.3. ORGANOPROTECCIÓN

#### 1.8.3.1. NEUROPROTECCIÓN

Atraviesa la barrera hematoencefálica y parece producir vasodilatación y neuroprotección en el Sistema Nervioso central (SNC) (**Hein 2013**).

Hay una reducción de la muerte celular, de la repuesta inflamatoria y de la peroxidación lipídica que aparecen en la isquemia cerebral.

Se ha demostrado la neuroprotección antes o durante la isquemia (**Katircioglu 2006**) y el aumento del flujo de la arteria cerebral media tras isquemia por accidente cerebrovascular o accidente isquémico transitorio (**Kivikko 2015**). También se ha constatado un aumento de la oxigenación cerebral no

dependiente de aumento del flujo sanguíneo y que parece deberse a una mejora circulatoria global y no a la vasodilatación por si misma.

Presenta un efecto beneficioso en la hemorragia subaracnoidea al contrarrestar la sobreestimulación simpática, el estrés oxidativo y el aturdimiento miocárdico disminuyendo el vasoespasmo cerebral, la disfunción de la barrera hematoencefálica, el edema y la lesión cerebral (**Varvarousi 2016**).

### 1.8.3.2. NEFROPROTECCIÓN

En insuficiencia cardiaca se produce tanto una disminución de la presión de llenado de las arterias renales como una elevación de la PVC lo que se traduce en una disminución del flujo renal que provoca un descenso de la tasa de filtración glomerular (TFG). Esto a su vez provoca una elevación de los productos nitrogenados y la creatinina.

La acción sobre los canales K-ATP dependientes en el músculo liso de los vasos no sólo tiene efecto beneficioso a nivel cardiaco sino también en pulmones, riñones, hígado, mucosa gastrointestinal, cerebro y endotelio vascular (**Morelli 2009**) actuando tanto sobre la macro como la microcirculación.

La PVC es un predictor independiente de insuficiencia renal (**Damman 2009**), y al disminuirla el levosimendan evita el aumento de la presión de la vena renal y aumenta el flujo sanguíneo renal. Además provoca vasodilatación preglomerular (**Bragadottir 2013**) que parece estar mediada por el antagonismo de su canal K-ATP dependiente y por cierto antagonismo de la angiotensina 2. De este modo la nefroprotección no se debe en exclusiva a los efectos cardiovasculares sino también a vasodilatación específica a nivel renal y a mecanismos antiapoptóticos y antiinflamatorios en relación con el preacondicionamiento (**Niu 2014**).

Ha demostrado un aumento del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular con una disminución de las resistencias vasculares respecto a placebo sin cambios en la fracción de filtración, la extracción de oxígeno ni el consumo de oxígeno renal (**Bragadottir 2013**). En pacientes en bajo gasto

cardiaco tras 24 horas de administración se ha constatado un descenso de creatinina sérica (**Ferreri 2016**). Mejora la oliguria y el aclaramiento de creatinina (**Baysal 2014, Yilmaz 2013**).

#### 1.8.3.3. FUNCIÓN HEPÁTICA

La disfunción hepática asociada al SBG es un criterio de mal pronóstico.

Se ha constatado una mejora de la respuesta hemodinámica tanto sistémica como hepática (medido tanto en aumento de flujo de la vena porta como de arteria hepática) con la utilización de levosimendan, mientras que el empleo de dobutamina sólo afecta al flujo sanguíneo portal. (**Follath 2002**).

#### 1.8.3.4. CARDIOPROTECCIÓN

Efectos hemodinámicos:

El uso de levosimendan durante 24 horas ha demostrado una mejora tanto la función sistólica como diastólica comparado con placebo o dobutamina (**Parissi 2008, Lahtinen 2011, Gencer 2016**). La velocidad en diástole del anillo tricuspideo por doppler en pico sistólico, pico temprano y pico tardío así como la relación pico temprano/pico tardío mostraron una disminución de la presión de la arteria pulmonar.

También ha demostrado una mejora de los parámetros del ventrículo izquierdo y los parámetros hemodinámicos (**Lilleberg 2007, Bozhinovska 2016**).

#### Acondicionamiento miocárdico

El efecto cardioprotector del levosimendan se lleva a cabo por mecanismos directos e indirectos.

Los mecanismos indirectos incluyen la mejoría de la perfusión coronaria por vasodilatación coronaria y las disminuciones de precarga y postcarga.

El mecanismo directo consiste en la apertura de los canales K-ATP dependientes (**Pollesello 2004**).

La inhibición del intercambio  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  tipo 1 (NHE-1) antes de la isquemia reduce el tamaño del infarto, el aturdimiento miocárdico y la incidencia de arritmias provocando una apertura de los canales K-ATP dependientes que contribuyen a la cardioprotección.

La entrada de  $\text{K}^+$  a la mitocondria reduce la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$ , estabiliza el potencial transmembrana mitocondrial y preserva los fosfatos de alta energía (**Kopunstinskiene 2004**). Se ha demostrado in vitro el efecto cardioprotector asociado a propiedades anti-apoptóticas y pro-autofágicas que mitigan la citotoxicidad durante la insuficiencia cardíaca aguda y descompensada.

La utilización de levosimendan preoperatorio aumenta la fosforilación de 3 cinasas principales: PI3K/Akt, p38-mitogen activated protein kinase (MAPK) y las cinasas reguladoras de señales extracelulares  $\frac{1}{2}$  (ERK  $\frac{1}{2}$ ) (**Guerrero-Orriach 2014**). La fosforilación de estas cinasas depende de la apertura de canales K-ATP, de la producción de radicales libres de oxígeno, de la activación del factor de crecimiento epidérmico (EGF/Scr) y de la vía del cAMP/PKA. Los canales K-ATP dependientes acortan la duración del potencial de acción transmembrana previniendo la sobrecarga de calcio (**Choi 2010**).

Se ha demostrado in vitro que pequeñas concentraciones de levosimendan, por debajo de las terapéuticas activan los canales mitocondriales K-ATP sensibles previniendo la apoptosis oxidativa de las células miocárdicas. Este efecto antiinflamatorio junto con la disminución de la sobrecarga de calcio intracelular en los cardiomiocitos son fundamentales para explicar el efecto cardioprotector de este fármaco.

El efecto cardioprotector es la gran diferencia del levosimendan respecto a otros fármacos inotrópicos y vasoactivos (**Pollesello 2016**) y lo que hace que su administración preoperatoria en pacientes con disfunción ventricular haya demostrado un efecto beneficioso (**Guerrero-Orriach 2013**).

La optimización hemodinámica, la mejora de la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, el pre y postcondicionamiento y los efectos antiisquémicos y anti-aturdimiento tienen resultados a corto plazo (**Packer 2013**). Los beneficios a largo plazo de administraciones seriadas tienen que ver con su actuación sobre la remodelación cardíaca, efecto anti-apoptótico y antiisquémico (**Toller 2015**). Se ha constatado una disminución del tamaño del infarto con la utilización de levosimendan preoperatorio en estudios con animales (**du Toit 2008**).

En estudios con perros se ha comprobado una menor mortalidad tras la oclusión-reperfusión coronaria en comparación con milrinona (**Papp 2006**) y también la disminución del tamaño del infarto. Este último efecto también se ha constatado en humanos a través de la reducción de segmentos hipocinéticos en comparación con placebo (**Sontag 2004**).

Se ha observado una mejora de la función miocárdica en comparación con placebo empleado en el postoperatorio de la cirugía de revascularización miocárdica sobre corazones aturcidos (**Husebye 2013**).

También se ha constatado el descenso de la relación lactato/piruvato con la administración preoperatoria (**Metzsch 2007**).

En un metaanálisis de 2010 se analizaron pacientes con diferentes indicaciones de levosimendan (insuficiencia cardíaca, cirugía cardíaca, cardiología intervencionista, cirugía vascular y sepsis). El uso del fármaco demostró una mejora significativa en términos de mortalidad en el subgrupo con infarto agudo de miocardio. No se demostró diferencia en este parámetro en los pacientes con lesión renal aguda y hubo una mayor tendencia a la hipotensión en los pacientes

tratados. También se observó un descenso en las cifras de BNP. Los autores concluyen que es el primer fármaco con efecto beneficioso en la supervivencia y no sólo en los parámetros hemodinámicos. No obstante metaanálisis posteriores han puesto esto en entredicho (**Landoni 2010, 2019, Sanfilippo 2017, Chen 2017**).

### **Efectos sobre el sistema nervioso autónomo**

La no actuación sobre los receptores  $\beta$  es lo que explica la diferencia en la arritmogenicidad a favor de levosimendan respecto a dobutamina ya que sólo libera catecolaminas en dosis altas. En comparación con milrinona también ha demostrado una disminución de las arritmias secundarias a isquemia-reperfusión (**Harrison 2013**).

### **Efectos sobre biomarcadores**

El BNP puede ser considerado un marcador pronóstico ya que su valor se relaciona íntimamente con la mejoría clínica, habiendo demostrado levosimendan una disminución del mismo a los 6 meses.

Hay evidencia sobre el agravamiento del daño cardiovascular que se vehicula a través de citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (FNT) o la interleucina 6 (IL6) que ayudan a perpetuar y agravar el daño miocárdico (**Metha 2016**).

Levosimendan disminuye los marcadores de progresión del fallo cardiaco (citocinas proinflamatorias, marcadores de estrés oxidativo y proapoptóticos) (**Nespoli 2016, De Hert 2007, Cohen-Solal 2009, Delenay 2010**), entre ellos el FNT y la IL6.

## 1.9. BIOMARCADORES DE FUNCIÓN CARDIACA

Los biomarcadores son indicadores de las alteraciones de los procesos biológicos. En el perioperatorio de cirugía cardíaca pueden dividirse en marcadores de isquemia y daño miocárdico, de inflamación y de disfunción del VI.

Entre los que indican daño miocárdico destacan las enzimas troponina T, troponina I y fracción Mb de la creatinina fosfoquinasa (CPK-Mb). Actualmente la troponina es el marcador más utilizado para el daño miocárdico ya que su aumento es muy específico y tiene una sensibilidad enorme, por lo que permite detectar incluso pequeñas necrosis miocárdicas.

La troponina aparece en fibra muscular cardíaca y esquelética. Está formada por 3 subunidades que regulan la contractilidad del músculo estriado: La troponina C (TnC) liga el calcio, la troponina I (TnI) inhibe la interacción actina-miosina y la troponina T (TnT) la liga a la tropomiosina. Tanto la isoforma I como la T son específicas del corazón y han mostrado alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico de infarto agudo de miocardio (IAM). En cirugía cardíaca sus concentraciones se relacionan con el pinzamiento aórtico, la pericardiectomía, la succión para estabilización y con la manipulación cardíaca en general aparte de con la isquemia (**Bonnefoy 1998, Brown 2007**).

Las troponinas tienen una pequeña fracción disuelta en el citoplasma de los miocitos cardíacos, lo que junto a su pequeño tamaño molecular les otorga un papel en la detección de lesiones celulares. Se cree que incluso pequeñas elevaciones de la TnT perioperatorias reflejan daño miocárdico relevante que conduce a un peor pronóstico.

La TnT ha demostrado tener un mejor comportamiento como biomarcador de daño miocárdico que el resto de los disponibles (**Poldermans 2009**), habiéndose

comparado con las isoenzimas de la deshidrogenasa láctica (LDH), creatinquinasa (CK), su isoenzima CKMb e incluso la Tnl

BNP y Nt-proBNP son producidos por los miocitos cardiacos cuando hay un aumento de la tensión de la pared miocárdica. Son por tanto marcadores de disfunción independientemente de si hay o no isquemia. Las cifras preoperatorias de ambos ofrecen un valor pronóstico adicional para la mortalidad a largo plazo y los eventos cardiacos tras la cirugía.

El Nt-proBNP es la vía final del BNP secretado en las paredes ventriculares. Tiene una vida media de 120 mins, es un péptido inactivo que aumenta en disfunción cardiaca y es un marcador eficaz de severidad y pronóstico en los síndromes coronarios agudos y el fracaso congestivo. Ha demostrado correlacionarse fuertemente con la mortalidad a un año en pacientes ingresados con insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular.

Numerosas publicaciones avalan la utilidad del Nt-ProBNP como marcador de disfunción del VI, factor predictivo de complicaciones y estratificación del riesgo perioperatorio en cirugía cardiaca (**Guerin 2006, Eliadsdottir 2008 y Ryding 2009**). Además en los últimos años se ha relacionado con el postoperatorio de cirugía cardiaca, asociándolo con mayor mortalidad en pacientes que presentaron niveles más elevados (**Cuthbertson 2009**). La sociedad Española de Cardiología lo acepta como un marcador para disfunción tanto de insuficiencia cardiaca sistólica como diastólica.

#### 1.10. ESCALAS DE CLASIFICACIÓN DE LA DISFUNCIÓN RENAL

Uno de los problemas tradicionales del estudio de la insuficiencia renal es la disparidad de criterios en cuanto a las definiciones y los límites para clasificarla. Por este motivo distintos grupos de trabajo han elaborado escalas para intentar unificarlos, siendo las más aceptadas la RIFLE y AKI (**Uchino 2006**).



Tabla 4. Escala RIFLE

<b>Categoría</b>	<b>Filtrado glomerular</b>	<b>Flujo urinario</b>
<b>Riesgo</b>	Cr>1,5 basal ó TFG < 75% basal	< 0,5 cc/Kg/h 6 h
<b>Lesión</b>	Cr> 2 basal ó TFG < 50% basal	< 0,5 cc/Kg/h 12h
<b>Fallo</b>	Cr> 3 basal ó TFG < 25% basal	< 0,3 cc/Kg/h 24 h o anuria 12 h
<b>Pérdida</b>	Pérdida completa de función renal > 4 semanas	
<b>IRC</b>	Insuficiencia renal terminal > 3 meses	

La RIFLE clasifica en 5 categorías para evaluar el riesgo, lesión, fracaso, pérdida, pérdida reversible y lesión renal terminal.

El riesgo consiste en el aumento del nivel de creatinina sérica de al menos 1,5 veces el valor basal, una disminución de la TFG del 25% o una producción de orina inferior a 0,5 cc/Kg/h durante al menos 6 horas.

La lesión consiste en el aumento de la creatinina de al menos 2 veces el valor basal, una disminución de la TFG de más del 50% respecto a la basal, o una producción de orina inferior a 0,5 cc/Kg/h durante 12 horas.

El fracaso lo define un aumento de la creatinina sérica de 3 veces el basal o de al menos 4 mg/dl, una disminución de la TFG de más del 75% respecto a la basal, una producción de orina inferior a 0,3 cc/Kg/h durante 24 h o anuria durante 12.

La pérdida se considera cuando hay una pérdida de la función renal durante más de 4 semanas y la pérdida irreversible cuando hay una pérdida terminal superior a 3 meses.

Posteriormente ha aparecido la escala AKI adaptándose a la definición de consenso de IRA. Esta escala divide al fracaso renal agudo en 3 niveles basándose en la elevación de la creatinina y la producción de orina.

El primer nivel corresponde al RIFLE y los estadíos 2 y 3 equivalen a lesión y fallo, desapareciendo las categorías de pérdida y fallo renal

Tabla 5. Escala AKI

Nivel	Aumento Creatinina sérica	Disminución del volumen urinario
1	>0,3 mg/dl ó $\geq 1,5 - 2$ veces el valor basal	< 0,5cc/Kg/h x >6h
2	2-3 veces el valor basal	< 0,5 cc/Kg/h x >12h
3	> 3 veces el valor basal ó $Cr \geq 4$ mg/dl y aguda $\geq 0,5$ mg/dl o TRR	<0,5 cc/Kg/h x >24 h o anuria 12h

### 1.11. MEDICIÓN DE LA PERFUSIÓN RENAL

Las arterias renales derecha e izquierda son ramas de la aorta abdominal que a nivel del hilio renal se dividen en anterior y posterior. Estas se dividen en segmentarias y a su vez en interlobares que se localizan en la periferia rodeando las pirámide renales. Al llegar a la unión corticomedular estas se dividen en arterias arcuatas, siendo en estas últimas donde se mide la velocidad de flujo arterial.

Con la técnica de doppler-pulsado se genera una curva con un pico sistólico, meseta y pico diastólico.

El Índice de Resistencia Vascular Renal (IRV) fue descrito por Paucerlot como una medida indexada de la forma generada y se calcula con la siguiente fórmula

$$IRV = \frac{VSM_{ax} - VDF}{VSM_{ax}}$$

Donde  $VSM_{ax}$  es la velocidad sistólica máxima y  $VDF$  la velocidad diastólica final.

Su cálculo permite evaluar funcionalmente el flujo sanguíneo renal en diferentes situaciones, considerándose valores normales 0,6-0,7 (**Carrillo-Esper 2014**).

## **2. HIPOTESIS DE TRABAJO:**

El levosimendan produce una mejoría en la función renal en los pacientes con SBG que es independiente de su efecto hemodinámico.

## **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

### **Principal**

- Evaluar los efectos de la administración postoperatoria de levosimendan sobre la función renal en cirugía cardíaca, evaluada mediante variación en la cifra de creatinemia.

### **Secundarios:**

- Evaluar la función hemodinámica, valorada mediante cambios de IC, SvcO<sub>2</sub> y valores plasmáticos del marcador de disfunción ventricular péptido natriurético cerebral N-terminal (Nt-proBNP).
- Evaluar si existe variación del flujo renal medido por IRV.

## **4. MATERIAL Y MÉTODOS:**

Ensayo clínico independiente doble ciego, realizado en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria que tiene una población asignada como Hospital de Atención Especializada superior a los 470.000 habitantes, distribuida en los Distritos Málaga Valle del Guadalhorce y Costa del Sol, que integran un total de 18 Zonas Básicas de Salud, con la autorización del Comité Ético hospitalario; y la agencia española del medicamento. 60 pacientes fueron asignados a uno de los grupos de tratamiento, tras la firma del consentimiento informado, y comprobar que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión; 30 a cada grupo aleatorizándose con la secuencia 1-1.

Tratamiento 1: El protocolo de administración del levosimendan se realizó durante 24 horas en infusión continua hasta alcanzar la dosis de 12.5 mg, ritmo de infusión 0.1 mcg/kg/min.

Tratamiento 2: Dobutamina iniciando infusión a 5mcg/kg/min, hasta alcanzar objetivos hemodinámicos, incrementando en 2mcg/kg/min, la perfusión si fue necesario

#### **4.1. DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN EN ESTUDIO: CRITERIOS DE SELECCIÓN**

##### **4.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

- Pacientes donde se considere apropiado un soporte inotrópico por diagnóstico de síndrome de bajo gasto cardiaco, en los que el IC permanece por debajo de 2 l/min/m<sup>2</sup> y/o satVO<sub>2</sub> menor del 65%; tras optimización volumétrica.

##### **4.1.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- Historia de reacción adversa a levosimendan o cualquiera de sus excipientes.
- Cirugía combinada (ejemplo reparación valvular o de cirugía carotídea).
- Pacientes en situación de inestabilidad hemodinámica (tensión arterial sistólica menor de 90 mm de Hg con adecuada reposición de volumen intravascular).
- Disfunción renal preoperatoria, estimada a través de la tasa de FG preoperatoria (aclaramiento de creatinina < 50ml/min).
- Hipersensibilidad a levosimendan o a cualquiera de los excipientes.
- Obstrucciones mecánicas significativas que afecten al llenado o al vaciado ventricular o a ambos.
- Historia de Torsade de Pointes.

- Situación de shock cardiogénico (lactato >4 mmol/L)

## 4.2. RECOGIDA DE DATOS Y FUENTES DE INFORMACIÓN

Tratamiento 1: El protocolo de administración del levosimendan se realizó durante 24 horas en infusión continua hasta alcanzar la dosis de 12.5 mg, ritmo de infusión 0.1 mcg/kg/min.

Tratamiento 2: Dobutamina iniciando infusión a 5mcg/kg/min, hasta alcanzar objetivos hemodinámicos, incrementando en 2mcg/kg/min, la perfusión si fue necesario.

### 4.2.1. MANEJO HEMODINÁMICO Y DE FUNCIÓN RENAL

El manejo hemodinámico del síndrome de bajo gasto cardiaco se realizó siguiendo el documento de consenso y recomendación de la sociedad española de anestesiología y reanimación.

El manejo de la diuresis menores de 1 ml/min, se hizo optimizando hemodinámica según protocolo (inicio de tratamiento del Síndrome de Bajo Gasto Cardiaco y TAM estar en variaciones no mayores del 15% respecto a las basales), si desde el inicio del tratamiento, durante 1 hora, la diuresis fue menor de 1ml/kg/h se procedió a realizar la administración de 500 ml de Ringer Lactato en 30 minutos, volviéndose a repetir de nuevo si el resultado fue insatisfactorio, y si aún así no hubo respuesta se administraron 10 mg de furosemida, cada 30 minutos hasta alcanzar respuesta favorable. Si la producción de orina fue mayor de 1 ml/kg/h no se realizó la administración de ningún fármaco diurético.

Todos los pacientes se monitorizaron con electrocardiograma de 5 derivaciones registrándose de manera continua, en todos ellos la derivación II y V, la presión arterial invasiva a través de la arteria radial, medición del gasto cardiaco a través del Mostcare, y la SvcO<sub>2</sub>.

El fármaco hipnótico usado en todos los pacientes fue el sevoflurano en el intraoperatorio y el propofol en el postoperatorio inmediato hasta la extubación.

#### 4.2.2. DATOS RECOGIDOS:

En todos los pacientes se recogieron los datos epidemiológicos de edad, sexo, y EuroSCORE II (riesgo de mortalidad perioperatoria para pacientes intervenidos de cirugía cardíaca). En el intraoperatorio: tiempo de CEC, tiempo de isquemia, tiempo de intervención quirúrgica.

Determinaciones sanguíneas: hematimetría, bioquímica: troponina I, CK, CKMMB, creatinina, lactato, Nt-ProBNP. Estas determinaciones se recogieron desde el momento del diagnóstico y las determinaciones basales previas a la intervención, y durante las siguientes 48 horas, cada 24 horas.

Determinaciones hemodinámicas: Se realizaron mediciones del gasto cardíaco a través del monitor Mostcare, índice de volumen sistólico, frecuencia cardíaca, tensión arterial media, presión telediastólica de ventrículo derecho. Estas determinaciones se iniciaron registrando el momento del diagnóstico del síndrome de bajo gasto cardíaco, y cada 12 horas durante las siguientes 48 horas.

Determinaciones de estadio AKI de los pacientes durante las primeras 48 horas.

Valores ecográficos: parámetros de pico sistólico, diastólico e índice de resistencia vascular de la arteria lobar renal; se registraron al diagnóstico y a las 24 horas del tratamiento.

Tabla 6. Definición de variables:

Nombre	Escala de medida	Tipo	Naturaleza
<b>EDAD</b>	Años	Independiente	Cuantitativa
<b>SEXO</b>	V/M	Independiente	Binaria
<b>PESO</b>	Kg	Independiente	Cuantitativa
<b>TALLA</b>	cm	Independiente	Cuantitativa
<b>TIEMPO DE ISQUEMIA</b>	minutos	Independiente	Cuantitativa
<b>TIEMPO DE CEC</b>	minutos	Independiente	Cuantitativa
<b>EUROSCOREII</b>	%	Independiente	Cuantitativa
<b>TAM</b>	Mm de Hg	Independiente	Cuantitativa

<b>TIPO INOTRÓPICO</b>	Adrenalina/Nordrenalina	Independiente	Cualitativa
<b>DOSIS INOTRÓPICO</b>	mcg*Kg*min <sup>-1</sup>	Independiente	Cuantitativa
<b>INDICE CARDIACO</b>	L*min*m <sup>-2</sup>	Independiente	Cuantitativa
<b>FLUJO ARTERIA RENAL</b>	Cm/seg	Dependiente	Cuantitativa
<b>RESISTENCIA ARTERIA RENAL</b>	Din*s*cm <sup>-2</sup>	Dependiente	Cuantitativa
<b>CREATININA</b>	mg/dl	Dependiente	Cuantitativa
<b>TROPONINA I</b>	ng/ml	Dependiente	Cuantitativa
<b>CKMB</b>		Dependiente	Cuantitativa
<b>NTPROBNP</b>	Pcg/ml	Dependiente	Cuantitativa
<b>LACTATO</b>	mmol/l	Dependiente	Cuantitativa
<b>DIURESIS</b>	ml/h	Dependiente	Cuantitativa
<b>SATO2VC</b>	%	Dependiente	Cuantitativa
<b>GRADO DE DISFUNCIÓN RENAL</b>	AKI	Dependiente	Cuantitativa
<b>GRUPO DE INTERVENCIÓN</b>	I/II	Independiente	Dicotómica

#### 4.2.3. PERIODO DE ESTUDIO

Se reclutaron pacientes a lo largo de 34 meses entre el 27/04/2015 y el 15/02/2018

#### 4.2.4. CRITERIOS DE RETIRADA

El motivo principal para el abandono debía registrarse en la página apropiada del CRD (cuaderno de recogida de datos). Los motivos para el abandono del paciente por parte del investigador incluían, pero sin limitarse a ellos, los siguientes:

- No cumplimiento por parte del investigador de los procedimientos y directrices del estudio.
- Cualquier acontecimiento adverso significativo que comprometa la capacidad del paciente para participar en el estudio.
- La determinación del investigador de que continuar no va en el interés del paciente (por ejemplo, enfermedad o estado intercurrente que requiere el uso de fármacos o tratamiento prohibido). Todos los procedimientos de terminación del estudio deben realizarse en el momento del abandono.

No obstante no hubo ningún paciente al que se retirara del estudio.

#### **4.2.5. ASPECTOS ÉTICOS**

El estudio se realizó de acuerdo con los principios de la declaración de Helsinki. El estudio se desarrolló de acuerdo con los protocolos y con los procedimientos normalizados de trabajo (PNTs) que aseguraron el cumplimiento de las normas de Buena Práctica Clínica (BPC), tal y como se describe en las normas tripartitas de la ICH para la Buena Práctica Clínica 1996.

#### **4.2.6. HOJA DE INFORMACIÓN Y FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO**

El investigador explicó a cada paciente la naturaleza del estudio, sus propósitos, duración estimada, los potenciales riesgos y beneficios relacionados con la participación del estudio, así como cualquier inconveniente que éste le pueda suponer. Cada uno de los participantes fue advertido de que su participación en el estudio era totalmente voluntaria y de que podía abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto afectase a su tratamiento médico posterior, ni a la relación con el médico que le trataba.

Los pacientes dispusieron de tiempo suficiente para leer y entender las explicaciones de la hoja de información al paciente antes de fechar y firmar el formulario de consentimiento informado y recibió una copia del documento firmado. Ningún paciente fue incluido en el estudio sin otorgar antes su consentimiento informado por escrito.



El modelo de consentimiento para la autorización de la manipulación de muestras biológicas fue el del Biobanco del sistema andaluz de salud público.

#### **4.2.7. CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS**

La confidencialidad de los datos de cada paciente fue respetada en cada momento. Los datos originales fueron conservados en el hospital y sólo tuvieron acceso a ellos los investigadores del estudio y las personas encargadas de su monitorización, o en caso de inspección, por parte de las Autoridades Sanitarias Españolas.

El investigador informó a los pacientes incluidos en el estudio que los datos obtenidos serían guardados y analizados por ordenador y que se seguirían las regulaciones españolas sobre el manejo de datos computerizados.

#### **4.2.8. RESPONSABILIDAD DEL INVESTIGADOR**

El investigador cumplió con las siguientes obligaciones

- Comprometerse a llevar a cabo el estudio con lo que se establece en el protocolo del mismo. Informar a los sujetos de investigación y obtener su consentimiento
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta.
- Responder de los objetivos, metodología básica y significado de los resultados de estudio ante la comunidad científica.
- Velar en todo momento por el mejor cuidado posible del paciente, anteponiendo el bienestar y seguridad de sus pacientes.

#### 4.2.9. TOXICIDAD Y MODIFICACIONES DEL TRATAMIENTO

##### **Definiciones:**

**Acontecimiento adverso:** Cualquier experiencia no deseable que ocurra a un sujeto durante un estudio, se considere o no, relacionada con los productos en investigación.

**Acontecimiento adverso grave:** es aquel que produce la muerte, amenaza la vida, produce incapacidad permanente o da lugar a hospitalización o prolongación de la misma. Además se considerarán siempre graves las anomalías congénitas y los procesos malignos.

**Acontecimiento adverso grave inesperado:** es una experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el resumen de las características del producto.

##### **Intensidad**

El investigador clasificará la intensidad del acontecimiento adverso de acuerdo con las siguientes definiciones:

**Leve:** El paciente es consciente de los signos o síntomas, pero los tolera bien.

**Moderada:** Los signos y síntomas son suficientes para restringir la actividad habitual, aunque no la impiden.

**Severa:** El paciente es incapaz de realizar sus actividades habituales. La intensidad máxima de un acontecimiento adverso (leve, moderado, intenso) se evaluará teniendo en cuenta el posible rango de intensidad del síntoma.

##### **Relación con el fármaco**

El investigador clasificó la relación de un acontecimiento adverso con el medicamento de acuerdo con las siguientes definiciones:

**No:** Claramente preexistente o causado por un acontecimiento extraño específico; no empeora con el tratamiento del estudio; no tiene un patrón de respuesta conocido.

**Improbable:** Remota relación con el fármaco; ausencia de causa externa clara, no sigue un patrón conocido de respuesta al fármaco.

**Posible:** Sugerido por el tipo, la evolución temporal, la relación con el producto en investigación y los acontecimientos externos; puede seguir un patrón conocido de respuesta a la sustancia del estudio, aunque podría haber sido producido por el estado clínico del paciente o por otro tratamiento.

**Probable:** Fuerte sospecha de asociación con la sustancia del estudio cuando se tienen en cuenta el tipo, la evolución temporal y la relación con la dosificación, la retirada de la provocación y/o la reanudación de la provocación.

**Clara:** La relación con el producto en investigación ha sido confirmada al retirar la provocación o al reanudarla; la remisión y la recurrencia siguen una secuencia temporal razonable y el acontecimiento no puede ser explicado por el estado clínico del paciente o por otro tratamiento.

Los casos cuya relación causal se haya clasificado como posible, probable o clara serán considerados como relacionados.

Los casos cuya relación causal se haya clasificado como improbable o negativa serán considerados como no relacionados.

### **Registro de los acontecimientos adversos**

Se registraron todos los acontecimientos adversos en los cuadernos de recogida de datos; el investigador decidió si estos acontecimientos están relacionados con el medicamento (no relacionado, improbable, posible, probable, seguro, no valorable) y su decisión fue registrada en las hojas para todos los acontecimientos adversos. No se consideraron como efectos secundarios o toxicidad los acontecimientos adversos no relacionados con el medicamento (es decir, comunicados como no relacionados o de relación improbable); estos serán informados por separado en el análisis.

Se comunicó todo acontecimiento adverso que se detecte durante el desarrollo del protocolo clínico.

La información sobre acontecimientos adversos no graves, se remitió en forma tabulada al final del protocolo o coincidiendo con los análisis intermedios cuando éstos estuvieran previstos.

### 4.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas se comprobó la normalidad mediante el test de Shapiro-Wilk y en los casos en los que presentaba una  $p < 0.05$  se comprobó mediante la curva p-p normal. En los casos en los que las distribuciones presentaban distribuciones compatibles con la normalidad se constató que presentaban varianzas homogéneas con la prueba de Levene y posteriormente se compararon las medias mediante pruebas T de student para varianzas homogéneas, mostrándose los resultados mediante intervalos de confianza.

Las medias de las variables cuantitativas que no presentaron distribución normal se compararon empleando la prueba W de Wilcoxon y también se compararon las medianas con la estimación de Bonett-Price.

Las diferencias entre las variables cualitativas se estimaron mediante el método de Newcombe.

## 5. RESULTADOS

### 5.1. CARACTERÍSTICAS BASALES POR GRUPOS

No hubo ningún abandono de los pacientes que se incluyeron en el estudio.

Las características basales de los grupos se muestran en las tablas 7-11. Llama la atención el hecho de que hubiese más del cuádruple de pacientes en tratamiento con adrenalina en el momento del diagnóstico en el grupo levosimendan respecto al grupo dobutamina (17 vs 4).

Tabla 7. Variables cuantitativas basales y en el momento del diagnostico de Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco del grupo Dobutamina

Variable	Obs	Media	Desviación Estandar	Minimo	Maximo
Peso (Kg)	29	78.8	12.62758	55	120
Talla (cm)	29	166	10.39775	150	194
Edad (años)	29	68	9.796073	47	84
EuroscoreII	28	2.4	2.180958	0	10.29
CEC (mins)	30	100	36.6384	0	168
Tiempo de isquemia (mins)	30	76	27.75103	0	116
Creatinina preoperatoria (mg/dl)	29	0.99	0.267148	0.6	1.88
Creatinina al diagnóstico (mg/dl)	29	1.08	0.406302	0.5	2.27
Indice cardíaco ( $l \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$ )	29	1.96	0.238427	1.4	2.3
SvcO2 (%)	29	67.6	7.794366	55	80
IVS (%)	27	27.6	7.406588	19	44
Dosis de Adrenalina ( $mcg \cdot Kg^{-1} \cdot min^{-1}$ )	5	0.05	0.029496	0.03	0.1
Dosis Noradrenalina ( $mcg \cdot Kg^{-1} \cdot min^{-1}$ )	4	0.1	0.005	0.09	0.1
CKMb (U/l)	29	56.03	46.27637	1.2	188.7
Troponina (ng/ml)	29	10.18	7.08305	0.12	28.77
Nt-proBNP( pg/ml)	29	1393	1465.333	41	5248
Lactato (mmol/l)	29	2	0.8493405	0.7	3.8
IRV Renal (%)	29	69	10.51488	47.1	85.7
IRV Cerebral	29	68	15.04184	25	87.5

Tabla 8. Variable sexo del grupo Dobutamina

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	16	55.17
Hombre	13	44.83
Total	29	100.00

Tabla 9. Variables cuantitativas basales y en el momento del diagnostico de Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco del grupo Levosimendan

Variable	Obs	Media	Desviación Estándar	Mínimo	Máximo
Peso (Kg)	28	77	10.6646	54	98
Talla (cm)	28	166	9.3446	150	183
Edad (años)	28	65	10.41621	37	84
EuroscoreII (ptos)	27	2.3	2.091888	0.3	11.4
CEC (mins)	29	111	43.22236	0	186
Tiempo de isquemia (mins)	29	78	37.70716	0	164
Creatinina preoperatoria (mg/dl)	27	1.0	0.2525043	0.6	1.6
Creatinina al diagnóstico (mg/dl)	27	1.3	0.3931207	0.6	2.2
Índice cardíaco (l*min*m <sup>-2</sup> )	27	1.89	0.32502	1.3	2.3
SvcO2 (%)	27	61.5	10.6347	34	82
IVS (%)	27	23.2	5.746794	13	33
Dosis de Adrenalina (mcg*Kg*min <sup>-1</sup> )	17	0.04	0.0196944	0.02	0.09
Dosis Noradrenalina (mcg*Kg*min <sup>-1</sup> )	5	0.18	0.1123388	0.06	0.3
CKMb (U/L)	27	38	43.06926	0	164
Troponina (ng/ml)	27	12.4	21.58379	0	94
Nt-ProBNP (pg/ml)	27	4051	3960.826	115	15430
Lactato (mmol/L)	27	1.94	0.9287433	0.4	4.4
IRV Renal (%)	27	70	9.99181	42.9	87.5

Tabla 10. Variable sexo del grupo Levosimendan

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	10	37.04
Hombre	17	62.96
Total	27	100.00

Tabla 11. Variable AKI por grupos en el momento del diagnóstico.

	Proporción	Error Estándar	Intervalo de confianza al 95%	
<b>AKI 0</b>			Límite inferior	Límite superior
<b>Dobutamina</b>	0.8275862	0.0713861	0.6377426	0.9290147
<b>Levosimendan</b>	0.4615385	0.0997037	0.2771815	0.657052
<b>AKI 1</b>				
<b>Dobutamina</b>	0.137931	0.0651663	0.0506253	0.3243591
<b>Levosimendan</b>	0.4230769	0.0988095	0.2456833	0.6228022
<b>AKI 3</b>				
<b>Dobutamina</b>	0.0344828	0.0344828	0.0044567	0.2217111
<b>Levosimendan</b>	0.1153846	0.0638971	0.0358484	0.3139289

La media de Nt-ProBNP en el momento del diagnóstico de SBG cardiaco fue inferior en el grupo dobutamina (1393 vs 4051) presentando una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,0022$ ). Sin embargo la diferencia entre las medianas de ambos grupos no resultó significativa -1390 (IC95%: -3225-445).

La saturación venosa central también mostró una diferencia favorable al grupo dobutamina con un 6% más que el grupo levosimendan (IC 95%: 1.1-11%). La media de IVS al diagnóstico fue significativamente inferior en el grupo levosimendan (4.4%,  $p=0.03$ ). La diferencia entre las medianas sin embargo no resultó ser importante (5, IC 95%: -0.71-10.7).

El análisis de la diferencia entre las cifras de creatinina de ambos grupos en el momento del diagnóstico mostró una diferencia no estadísticamente significativa, siendo menor en el grupo dobutamina en 0.23 (IC 95%: -0.02-0.48).

El 83% de los pacientes tratados con dobutamina presentaban un estadio AKI 0 en el momento del diagnóstico de SBG cardiaco mientras que entre los tratados con levosimendan suponían el 46%, estimándose una diferencia significativa entre ambos grupos del 36.6% (IC 95%: 11.4-56.5%).

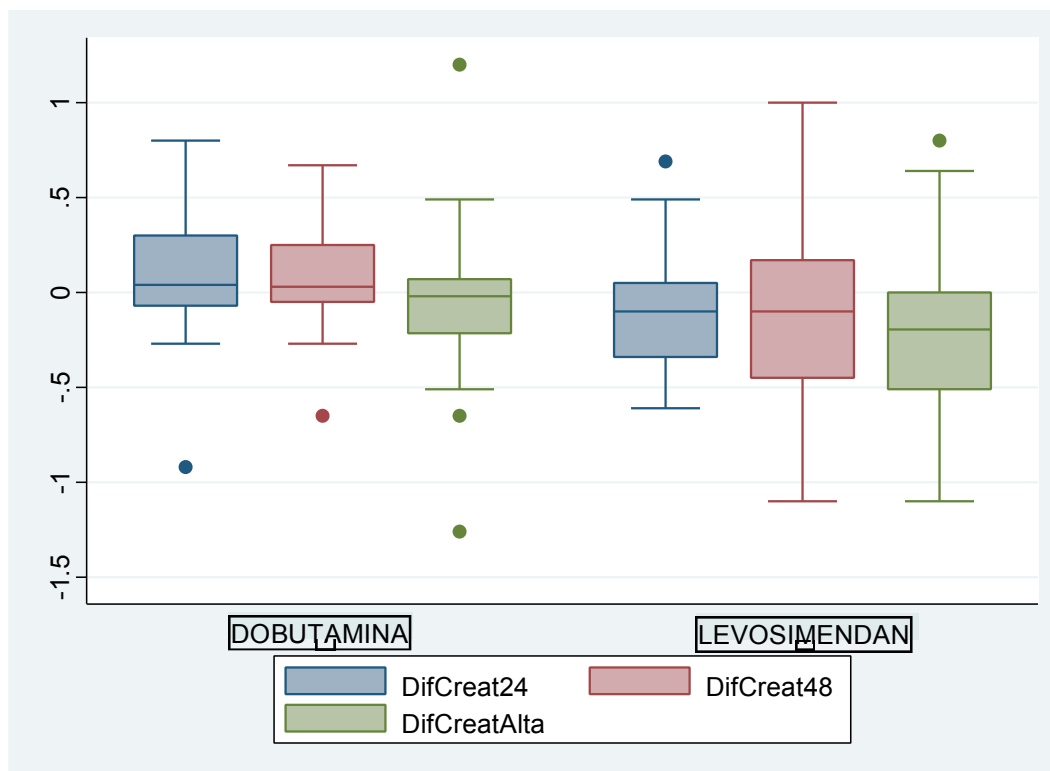
El resto de variables presentaban una distribución inequívocamente similar entre ambos grupos en el momento del diagnóstico de SBGC.

## 5.2. ANALISIS DE LA EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL POR GRUPOS

La disminución de las cifras de creatinina fue superior en el grupo levosimendan en todos los momentos: a las 24, 48 h y en el momento del alta a planta (gráfico 1), aunque esta sólo resultó estadísticamente significativa a las 24 horas.

A las 24 horas el grupo de pacientes tratados con levosimendan presentó un descenso de las cifras de creatinina 0,21 mg/dl superior al grupo dobutamina (IC95%: 0.032-0.38). A las 48 horas la diferencia era de 0.19 mg/dl (IC95%: -0.006-0.39) y en el momento del alta de 0.18 mg/dl (IC 95%: -0.06-0.43).

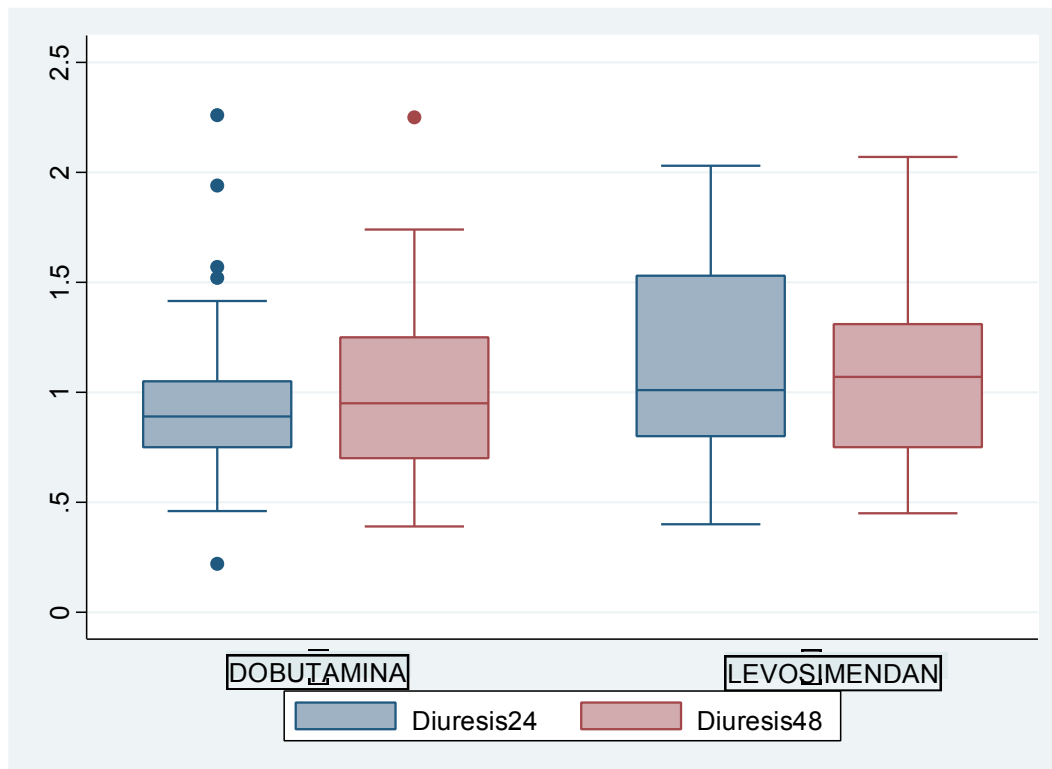
Figura6. Evolución de la cifra de creatinina en mg/dl por grupos a las 24, 48 hs y al alta



También hubo una mayor producción de orina en el grupo Levosimendan con una diferencia de 0.18 cc/Kg/h (IC 95%:-0.05-0.41) a las 24 horas y 0.08 cc/Kg/h (IC95% -0.15-0.3) a las 48 horas del diagnóstico de SBGC.



Figura 7. Evolución de la diuresis en ml/Kg/h por grupos alas 24 y 48 hs de iniciado el tratamiento.



Esta mejoría de la función renal no se acompañó de diferencias significativas en las variables hemodinámicas salvo en la SVC e IVS al diagnóstico que ya se comentaron anteriormente, de manera que la mejoría en la función renal no puede achacarse a una mejora en la hemodinámica en general (Tablas 12-13). Tampoco se encontraron diferencias significativas entre los IRV de ambos grupos ni en el momento del diagnóstico de SBGC ( -0.99, IC95%: -6.5-4.5%) ni a las 24 horas (Dif -0.04, IC95%: -0.1-0.02%).

Tabla 12. Evolución de indicadores hemodinámicos y de flujo renal del grupo Dobutamina a las 24 y 48 horas de iniciado el tratamiento

Variable	Obs	Media	Desviación Estandar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
TAM dx (mmde Hg)	29	72.2	12.1086	47	99
IVS dx(%)	27	27.6	7.406588	19	44
IC dx( $l \cdot min \cdot m^{-2}$ )	29	1.96	0.2384267	1.4	2.3
SvcO2 dx(%)	29	67.6	7.794366	55	88
TAM 24h (mmde Hg)	29	77.9	7.111013	60	89
IVS 24h(%)	28	31.4	6.337509	20	47
IC 24h( $l \cdot min \cdot m^{-2}$ )	29	2.47	0.3872029	1.5	3.2
SvcO2 24h(%)	29	70.5	6.8707	60	84.4
TAM 48h (mmde Hg)	29	79.5	11.59932	60	110
IVS 48h(%)	28	30.2	8.919615	15	55
IC 48h ( $l \cdot min \cdot m^{-2}$ )	29	2.5	0.5505036	1.5	4
SvcO2 48h(%)	28	68.8	9.18638	48	90
IC al alta( $l \cdot min \cdot m^{-2}$ )	20	2.48	0.5094889	1.8	3.8
SvcO2 al alta(%)	21	69.9	6.15999	58	83.3
TAM al alta (mmde Hg)	23	78.7	10.53	65	110

Tabla 13. Evolución de indicadores hemodinámicos y de flujo renal del grupo Levosimendan a las 24 y 48 horas de iniciado el tratamiento

Variable	Obs	Media	Desviación Estandar	Intervalo de confianza al 95%	
				Límite inferior	Límite superior
TAM dx (mmde Hg)	27	73.6	10.15366	55	95
IVS dx(%)	27	23.2	5.746794	13	33
IC dx( $l \cdot min \cdot m^{-2}$ )	27	1.89	0.3250247	1.3	2.3
SvcO2 dx(%)	27	61.5	10.63479	34	82
TAM 24h (mmde Hg)	27	77.67	9.28191	60	94
IVS 24h(%)	25	30	5.909033	19	40
IC 24h( $l \cdot min \cdot m^{-2}$ )	27	2.5	0.4940231	1.4	3.4
SvcO2 24h(%)	26	69.6	5.52369	58	82
TAM 48h (mmde Hg)	27	76.3	8.606795	60	99
IVS 48h(%)	25	32.6	8.144528	16	47
IC 48h ( $l \cdot min \cdot m^{-2}$ )	26	2.58	0.5129248	1.7	4.1
SvcO2 48h(%)	26	71.2	5.89094	56	81
IC al alta( $l \cdot min \cdot m^{-2}$ )	25	2.7	0.5153639	1.8	4.1
SvcO2 al alta(%)	25	71	5.96366	56	85.7
TAM al alta (mmde Hg)	26	82.3	8.979721	60	100

## 6. DISCUSIÓN

El uso de levosimendan en el tratamiento del SBG produce una mejoría en los parámetros de función renal, en comparación con aquellos pacientes tratados con dobutamina. La preservación de la función renal es independiente de la mejoría de la función cardiaca y de los parámetros de perfusión renal.

Múltiples trabajos desarrollados en el área de la cardiología, cirugía cardíaca y anestesiología han demostrado la existencia de un mecanismo de acondicionamiento orgánico, a través del pre y postcondicionamiento cardíaco. En el ámbito de la anestesiología nuestro grupo de investigación ha demostrado la existencia de cascadas enzimáticas encargadas de la protección cardíaca, denominadas como rutas RISK y SAFE (**Guerrero-Orriach 2017**); y detonadas por la acción farmacológica de los anestésicos. La posibilidad de que efectos similares sean producidos por otros fármacos ha sido estudiado posteriormente, por distintos autores (**Caricati-Neto 2019**).

Nuestra línea de investigación en el estudio del papel del levosimendan, se ha basado en distintos estudios en los cuales se evaluaba el funcionamiento de este fármaco a nivel preoperatorio en pacientes con disfunción de ventrículo derecho, en ellos la administración de levosimendan 24 horas previas a la intervención conseguía una preservación de la función ventricular derecha; tras esto se evidenció como su administración previa a la cirugía producía una mejor nefropreservación que en aquellos en los que no se realizaba dicha administración (**Guerrero-Orriach 2017**). También se evaluó el papel protector renal y neurológico, a través de la medición de marcadores enzimáticos de daño orgánico (NGAL y proteína SB100), de los fármacos halogenados, con resultados prometedores (**Guerrero-Orriach 2016**). Tras la realización de estos trabajos nos planteamos la posibilidad, del papel del levosimendan como fármaco con propiedades similares a las estudiadas con los halogenados, tanto en el preconditionamiento como en el postcondicionamiento orgánico.

El diseño de nuestro estudio parte de la necesidad de poder evaluar en la clínica, el efecto postcondicionante farmacológico renal del levosimendan. El síndrome de bajo gasto cardíaco supone un modelo clínico de hipoperfusión sistémica en el cual el riñón es uno de los órganos con mayor afectación, llegando a producir insuficiencia renal en un 20% de los pacientes, en el postoperatorio de cirugía cardíaca, en los cuales además es un parámetro independiente de mortalidad.

La evaluación del efecto postcondicionante del fármaco podría verse enmascarada por una mejora de la estabilidad hemodinámica que condicionase una mejor perfusión renal. En este caso la mejoría de la función renal podría

deberse tanto a la mejora de la perfusión renal como al posible efecto de postcondicionamiento.

Hasta la fecha no se ha demostrado efecto de postcondicionamiento alguno con  $\beta$ -miméticos, por lo que elegimos la dobutamina como comparador.

En nuestro estudio (**Guerrero Orriach 2020**) los objetivos hemodinámicos en el tratamiento del SBG, se alcanzaron en ambos grupos, normalizando los valores de IC y SvcO<sub>2</sub> tras la administración de dobutamina o levosimendan.

A pesar de que los 2 grupos a comparar presentaron características preoperatorias similares, en el momento del reclutamiento, los pacientes del grupo levosimendan tuvieron un Nt-proBNP, significativamente mayor que el de los pacientes en los que se administró el fármaco beta-agonista. La diferencia entre grupos del Nt-proBNP, marca inicialmente una peor situación basal a nivel cardiocirculatorio de los pacientes que aleatoriamente se incluyeron en el grupo de tratamiento con levosimendan; esta elevación, además, se ha visto relacionada con una mayor incidencia de disfunción renal, en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca (**Belley-Coté 2016, Patel b 2012**).

Otros parámetros que variaron entre los 2 grupos de manera inicial fueron, el IVS y la SatVO<sub>2</sub>, a favor del grupo de tratamiento con dobutamina, su disminución se relaciona con un peor aporte de oxígeno a nivel orgánico, y se explica directamente por una peor situación basal a nivel cardiocirculatorio, como reflejan los valores de Nt-proBNP, de los pacientes tratados con levosimendan (**Mezger 2017**).

Sin embargo las 24 y 48 horas del tratamiento no existieron diferencias significativas entre grupos en los parámetros hemodinámicos y de transporte de oxígeno, lo que indica un adecuado tratamiento en ambos grupos del SBG.

La creatinina preoperatoria elevada ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para la disfunción renal aguda tras cirugía cardíaca(**Kang W 2019, Vives M 2019**).

Los parámetros de función renal, al igual que ocurrió con Nt-proBNP, en el momento del reclutamiento mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Existió una mayor incidencia de disfunción renal en ese momento en el grupo de pacientes que se incluyeron para tratamiento con levosimendan. Esta

diferencia es achacable al mayor deterioro hemodinámico de este grupo de pacientes, ya que ambos grupos si eran similares preoperatoriamente.

Posteriormente se produjo un ascenso en los niveles de creatinina de los pacientes del grupo dobutamina, y una disminución en aquellos que fueron incluidos en el grupo levosimendan. A las 24 y 48 horas del diagnóstico de SBG y en el momento del alta de la unidad de reanimación, la mejoría en la disfunción renal fue mayor en el grupo levosimendan, aunque dicha mejoría sólo fue significativa en las primeras 24h.

El uso del levosimendan se ha relacionado con una mejoría en los parámetros de función renal en múltiples estudios, en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca (**Yilmaz 2007, Wang 2018, Zangrillo 2018**), aunque recientemente se ha cuestionado su efecto beneficioso en los pacientes en los que se administró de manera preoperatoria. (**Elbadawi 2018, Ng 2019**) Inicialmente los mecanismos descritos para este beneficio se relacionan de manera directa con la mejoría a nivel cardiocirculatoria; sin embargo en nuestro estudio se evidencia como manteniendo valores hemodinámicos similares en ambos grupos y partiendo de un grupo de paciente de peor situación cardiocirculatoria y de función renal, existe una mejoría no explicable como consecuencia de la situación cardiológica, hemodinámica o de balance entre aporte y demanda de oxígeno ya que fue similar con ambos tratamientos.

Un metanálisis de Zhou et al, realizado en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca, el levosimendan redujo el riesgo de insuficiencia renal aguda y terapia de reemplazo renal (**Zhou 2015**). Sin embargo, cuando se realizó dentro de este trabajo un análisis de subgrupos, esta disminución en la incidencia de insuficiencia renal, sólo se evidenció en aquellos pacientes en los cuales existía disfunción ventricular izquierda preoperatoria, en ellos si existió disminución de la necesidad de terapia de reemplazo renal postoperatorio; a diferencia del resto de pacientes en los cuales no existió diferencia.

El estudio realizado posteriormente por Xing (**Xing 2016**), sin embargo, no encontró diferencias significativas en la función renal de este grupo de pacientes tratados con levosimendan. Estos autores justificaron estos hallazgos en los criterios de selección y de exclusión de gran parte de los trabajos realizados, en los cuales, los pacientes con insuficiencia renal eran excluidos de su estudio.

En nuestro estudio, de manera similar, los pacientes con insuficiencia renal fueron descartados para su análisis, pero a diferencia de estos trabajos, el momento en el que se realizó la administración del levosimendan fue cuando se diagnóstica una situación de bajo gasto cardiaco, por lo que nuestro grupo de pacientes es similar al de los trabajos en los cuales, tras el análisis de subgrupos Zhou encontró diferencias significativas.

Sin embargo, existía la posibilidad de que estos hallazgos estuvieran en relación con una mejoría en la circulación renal a través de una mejor perfusión orgánica vascular; para saber si esta era la principal causa de la variación en los parámetros renales; realizamos mediciones ecográficas de flujo renal, valorando la situación inicial y tras 24 horas de administración de los distintos fármacos a estudio. Como parámetro de perfusión vascular se escogió el IRV, marcador ecográfico pronóstico de disfunción renal, y cuya disminución tras el tratamiento puede reflejar la mejoría de la perfusión del órgano gracias a un mayor aporte sanguíneo visceral, con un aumento en la diferencia de flujo sistodiastólico, que se debería reflejar en una mejor perfusión renal (**Le Dorze 2012, Schnell D 2012, Oliveira 2019**). En nuestro estudio no existieron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. La no existencia de diferencias entre grupos, ni entre la situación basal y la determinación a las 24 horas, puede estar relacionado de manera directa con el tamaño muestral, y con el efectos a nivel de circulación arterial similar entre grupos; el efecto producido por el levosimendan como vasodilatador arterial se relaciona con su acción en los canales de K, a diferencia de la dobutamina en el cual es mediado por el receptor beta 2.

El SBG, es una de las complicaciones de mayor frecuencia en el postoperatorio de cirugía cardiaca, con una incidencia entre el 15% y el 20%, definido por distintos parámetros hemodinámicos, clínicos y de balance entre el aporte y el consumo de oxígeno, que evidencian una situación de hipoperfusión orgánica; destacando el daño renal. Cuando reiniciamos la perfusión a los distintos territorios con afectación isquémica, resolvemos una situación de déficit de oxígeno tisular, pero durante la reperfusión el daño orgánico y sistémico, puede llegar a ser de mayor magnitud que durante el episodio isquémico (**Ross 1999**). En nuestra opinión la reperfusión que se produce en el síndrome de bajo gasto cardiaco, es un modelo clínico en el que poder examinar el papel de

determinados fármacos como posibles protectores del efecto deletéreo desencadenado con su tratamiento, otorgando a estos fármacos un doble papel, el primero de ellos como inotrópicos, necesarios para revertir este síndrome, y en segundo lugar como responsables del postcondicionamiento farmacológico. El mecanismo por el cual distintos fármacos pueden tener un papel en este efecto, parece estar mediado de manera fundamental por la mitocondria y la acción sobre el flujo de potasio a través de los canales de su membrana (**Heusch 2015, Donato 2017**); efecto terapéutico descrito previamente con el uso del levosimendan.

Por otra parte la posibilidad de que estos pacientes asocien una situación de insuficiencia cardiaca izquierda, que tenga repercusión a nivel de la circulación pulmonar con un patrón de sobrecarga a dicho nivel y de la presión venosa central, hace que la presión de perfusión renal este disminuida al tener una relación inversa con la presión venosa central. Sin embargo si este mecanismo tuviera un papel fundamental en la mejoría de la función renal en este grupo de pacientes de nuestro estudio, deberían existir diferencias significativas en los IC, de los distintos grupos y de las PVC, algo que no se evidenció en nuestro trabajo y que sin embargo en estudios previos de nuestro grupo si fueron parte de los hallazgos encontrados. No obstante a diferencia de este estudio la patología tratada era la disfunción de ventrículo derecho y la administración se realizó a nivel preoperatorio.

En nuestro trabajo, la no existencia de diferencias significativas a nivel hemodinámico, ni de la perfusión renal, entre los dos grupos de tratamiento relacionan la mejoría con un tercer efecto del fármaco sensibilizador del calcio, que lo hace distinto de los beta agonistas; su efecto como molécula con efecto postcondicionante en situaciones de isquemia-reperusión como el SBG cardiaco. Además en nuestro estudio, el grupo de peor situación cardiocirculatoria y función renal en el momento de inicio del tratamiento, se benefició posiblemente de este efecto en gran medida, al tener una situación de déficit de oxígeno mayor antes de iniciar la terapia, que la del grupo dobutamina, como reflejaron la SvcO<sub>2</sub> y el Nt-ProBNP. Por otra parte, esta diferencia inicial en el momento del diagnóstico de SBG cardiaco podría justificar el hecho de que la mejora en la función renal, aunque importante fuese inferior a la detectada por nuestro propio

grupo de trabajo en una publicación anterior (**Guerrero-Orriach 2019**). En dicho estudio, cuasi-experimental, a las 48h del inicio del tratamiento la mejoría de la creatinemia en el grupo levosimendan prácticamente triplicaba la del grupo tratado con  $\beta$ -miméticos.

## **7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

El principal sesgo de nuestro ensayo clínico fue el hecho de ser un estudio unicéntrico y de pequeño tamaño muestral. Esto determinó un fallo en la randomización y la formación de 2 grupos comparativos no homogéneos. El que los pacientes tratados con levosimendan partiesen de una situación hemodinámica peor es probable que se tradujese en una infraestimación de la diferencia, siendo necesarios nuevos estudios que apoyen este supuesto.

## **8. CONCLUSIONES**

Del análisis pormenorizado de los resultados se obtienen las siguientes conclusiones:

Respecto al primer objetivo. Evaluar los efectos de la administración postoperatoria de levosimendan sobre la función renal en cirugía cardiaca, evaluada mediante variación en la cifra de creatinemia.

1. La administración postoperatoria de levosimendan en pacientes con Síndrome de Bajo Gasto Cardíaco se traduce en una mejoría en la recuperación de la función renal respecto al tratamiento con dobutamina.

Respecto al segundo objetivo. Evaluar la función hemodinámica, valorada mediante cambios de IC, SvcO<sub>2</sub> y valores plasmáticos del marcador de disfunción ventricular péptido natriurético cerebral N-terminal (Nt-proBNP).



2. El grupo levosimendan presentaba una peor situación hemodinámica de inicio. Sin embargo de las 24 horas en adelante se alcanzó una estabilidad similar.

Respecto al tercer objetivo. Evaluar si existe variación del flujo renal medido por IRV.

3. No existen diferencias entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a la recuperación del flujo renal, de lo que se deduce que la mejora en la función renal del grupo levosimendan no se debe ni a una mayor estabilidad hemodinámica ni a una mejoría en la perfusión renal, siendo probablemente la causa un mecanismo de postcondicionamiento.

## 9. ABREVIATURAS

ARDS: Síndrome de distrés respiratorio (Acute Respiratory Distress Syndrome)

BCIAo: Balón de contrapulsación intraaórtico.

BNP: Péptido natriurético cerebral (brain natriuretic peptide).

CAP: Catéter de arteria pulmonar

CABG: Bypass aortocoronario (coronary artery bypass)

CEC: Circulación extracorpórea

CPK-Mb: Fracción Mb de la creatinina fosfoquinasa

Cr: Creatinina

DM: Diabetes mellitus

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

FA: Fibrilación auricular

FEVI: Fracción de eyección ventricular

FNT: Factor de necrosis tumoral

FRA: Fracaso renal agudo

GC: Gasto Cardíaco

HTA: Hipertensión arterial

HTP: Hipertensión pulmonar

IAM: Infarto agudo de miocardio

IC: Índice cardíaco

IECAs: Inhibidores del enzima convertidor de angiotensina

IL6: Interleucina 6

IPD: Inhibidores de la fosfodiesterasa

IRA: Insuficiencia renal aguda

IRC: Insuficiencia renal crónica

IRV: Índice de Resistencia Vascular Renal

Nt-proBNP: Prohormona N-terminal del Péptido natriurético cerebral

PA: Presión arterial

PAP: Presión de arteria pulmonar

PAS: Presión arterial sistólica

PPE: Presión de enclavamiento pulmonar

RVS: Resistencias vasculares sistémicas

SBG: Síndrome de Bajo Gasto

SNC: Sistema nervioso central  
SvcO2: Saturación venosa central de oxígeno  
TA: Tensión arterial  
TFG: Tasa de filtración glomerular  
TnC: Troponina C  
TnI: Troponina I  
TnT: Troponina T  
VD: Ventrículo derecho  
VDF: Velocidad diastólica final  
VSMaX: Velocidad sistólica máxima  
VI: Ventrículo izquierdo  
VmO2: Consumo miocárdico de oxígeno

## 10. BIBLIOGRAFÍA

Algarni KD, Maganti M, Yau TM. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass surgery: trends over 20 years. *Ann Thorac Surg*. 2011;92:1678-84.

Asif M. A Review on Role of the calcium sensitive inotropic agent, levosimendan and its metabolites. *Mini Rev Med Chem*. 2016;4:10.

Bastien O, Vallet B. French Study Group AGIR. French multicentre survey on the use of inotropes after cardiac surgery. *Crit Care*. 2005; 9:241-2.

Barboza de Oliveira MA, Brandi AC, dos Santos CA, Hussein Botelho PH, Lasso Cortez JL, Marcolino Braile D. Modes of induced cardiac arrest: hyperkalemia and hypocalcemia – Literature review. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29:432-6.

Barile L, Landoni G, Pieri M, Ruggeri L, Maj G, Nigro Neto C et al. Cardiac Index assesment by the pressure recording analytic method in critically ill unestable patients after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013. 27: 1108-13.

Bayés-Genís A. The circulating NTproBNP level, a new biomarker for the diagnosis of heart failure in patients with acute shortness of breath. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58: 1142-4.

Baysal A, Yanartas M, Dogukan M, Gundogus N, Kocak T, Koksall C. Levosimendan improves renal outcome in cardiac surgery: a randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28:586-94.

Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on renal blood flow, glomerular filtration rate, renal oxygen consumption and oxygenation after cardiac surgery: a randomized controlled study. *Crit Care Med*. 2013;41: 2328-35.

Brown JR, Hernandez F Jr, Klemperer JD, Clough RA, Di Pierro FV, Hofmaster PA, et al. Cardiac troponin T levels in on-and off-pump coronary artery bypass surgery. *Heart Surg Forum*. 2007;10: 42-6.

Bonnefoy E, Filley S, Kirkorian G, Guidollet J, Roriz R, Robin J, et al. Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 1998;114:482-6.

Bozhinovska M, Taleska G, Fabian A, Šoštarč M. The Role of Levosimendan in Patients with Decreased Left Ventricular Function Undergoing Cardiac Surgery. Open Access Maced J Med Sci. 2016;15:510-516.

Buchholz B, Donato M, D'Annunzio V, Gelpi RJ. Ischemic postconditioning: mechanisms, comorbidities, and clinical application. Mol Cell Biochem. 2014;392:1-12.

Cao B, Zhang C, Wang H, Xia M, Yang X. Renoprotective effect of remote ischemic postconditioning in patients with sT-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Ther Clin Risk Manag. 2018; 14: 369–375.

Caricati-Neto A, Errante PR, Menezes-Rodrigues FS. Recent Advances in Pharmacological and Non-Pharmacological Strategies of Cardioprotection. Int J Mol Sci. 2019. 16;20(16):4002.

Carrillo-Esper R, De la Torre-León T, Rosales-Gutierrez AO, Carrillo-Córdoba LD. Índice Resistivo Renal. Fundamentos e implementación en el enfermo grave. Rev Invest Med Sur Mex. 2014;21: 68-72.

Chen QH, Zheng RQ, Lin H, Shao J, Yu JQ, Wang HL. Effect of levosimendan on prognosis in adult patients undergoing cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. Crit Care. 2017;21: 253.

Choi YH, Cowan DB, Wahlers TC, Hetzer R, Del Nido PJ, Stamm C. Calcium sensitization impairs diastolic relaxation in post-ischaemic myocardium: implications for the use of Ca (2+) sensitising inotropes after cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2010;37:376–83.

Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered B-type natriuretic peptide in response to levosimendan or dobutamine treatment is

associated with improved survival in patients with severe acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 2343–8.

Corredor C, Thomson R, Al-Subaie N. Long-term consequences of acute kidney injury after cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016; 30: 69–75.

Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Gibson PH, McNeilly JD, Jeffrey RR, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: A prospective cohort study. *Br J Anaesth.* 2009; 103:647– 653.

Damman K, van Deursen VM, Navis G, Voors AA, vanVeldhuisen DJ, Hillege HL. Increased central venous pressure is associated with impaired renal function and mortality in a broad spectrum of patients with cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53: 582–8.

De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock . *N Engl J Med.* 2010;362: 779-89.

De Hert SG, Lorsomradee S, Cromheecke S, Van der Linden PJ. The effects of levosimendan in cardiac surgery patients with poor left ventricular function. *Anesth Analg.* 2007;104: 766–773.

Delaney A, Bradford C, McCaffrey J, Bagshaw SM, Lee R. Levosimendan for the treatment of acute severe heart failure: a metaanalysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol.* 2010; 138: 281–289.

Ding W, Ji Q, Shi Y, Ma R. Predictors of low cardiac output syndrome after isolated coronary artery bypass grafting. *Int Heart J.* 2005; 56: 144 –149.

Donato M, Evelson P, Gelpi RJ. Protecting the heart from ischemia/reperfusion injury: an update on remote ischemic preconditioning and postconditioning. *Curr Opin Cardiol.* 2017;32: 784-790

Du Toit EF, Genis A, Opie LH, Pollesello P, Lochner A. A role for the RISK pathway and K-ATP channels in pre- and post-conditioning induced by

levosimendan in the isolated guinea pig heart. *Br J of Pharmacol.* 2008; 154: 41–50.

Elbadawi A, Elgendy IY, Saad M, Megaly M, Mentias A, Abuzaid AS, et al. Meta-Analysis of Trials on Prophylactic Use of Levosimendan in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2018;105:1403-1410

Elíasdóttir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2008; 52: 182-7.

Ferreri C, Testa M, Leto L, Feola M. The worsening renal failure in a chronic cardio-renal syndrome type II: efficacy of a single levosimendan infusion. *Minerva Cardioangiol.* 2016; 64: 705-6.

Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, et al. Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet.* 2002; 20: 196–202.

García X, Mateu L, Maynar J, Mercadal J, Ochagavía A, Ferrandiz A. Estimación del gasto cardíaco. Utilidad en la práctica clínica. Monitorización disponible invasiva y no invasiva. *Med Intensiva.* 2011; 35: 552-561.

García-Valentín A, Bernabeu E, Pereda D, Josa M, Cortina JM, Mestres CA et al. Validación de EuroSCORE II en España. *Cir Cardiovasc.* 2014; 21: 246– 251.

Gencer E, Doğan V, Öztürk MT, Nadir A, Musmul A, Cavuşoğlu Y. Comparison of the Effects of Levosimendan Dobutamine and Vasodilator Therapy on Ongoing Myocardial Injury in Acute Decompensated Heart Failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2016; 7:107.

Giamouzis G, Butler J, Starling RC, Karayannis G, Nastas J, Parasis C et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: Results of the dopamine in acute decompensated heart failure (DADHF) Trial. *Journal of Cardiac Failure.* 2010; 16:12.

Giannopoulos G, Vrachatis DA, Panagopoulou V, Vavuranakis M, Cleman MW, Deftereos S. Remote Ischemic Conditioning and Renal Protection. 2017; 22: 321-329.

Guerin V, Ayed SB, Varnous S, Golmard JL, Leprince P, Beaudeau JL, et al. Release of brain natriuretic-related peptides (BNP, Nt-proBNP) and cardiac troponins (cTnT, cTnI) in on-pump and off- pump coronary artery bypass surgery. Surg Today. 2006; 36: 783-9.

Guerrero-Oriach JL, Navarro-Arce I, Iglesias P, Galán-Ortega M, Rubio-Navarro M, Cruz Mañas J. Tratamiento preoperatorio con levosimendan para paciente con disfunción ventricular derecha previa a cirugía de sustitución valvular. Rev Esp Cardiol. 2013; 66: 999-1000.

Guerrero-Oriach JL, Ariza-Villanueva D, Florez-Vela A, Garrido-Sánchez L, Moreno-Cortés MI, Galán-Ortega M, et al. Cardiac, renal, and neurological benefits of preoperative levosimendan administration in patients with right ventricular dysfunction and pulmonary hypertension undergoing cardiac surgery: evaluation with two biomarkers neutrophil gelatinase-associated lipocalin and neuronal enolase. Ther Clin Risk Manag. 2016; 21: 623-30.

Guerrero-Oriach JL, Escalona Belmonte JJ, Ramirez Fernandez A, Ramirez Aliaga M, Rubio Navarro M, Cruz Mañas J. Cardioprotection with halogenated gases: how does it occur? Drug Des Devel Ther. 2017. 16;11:837-849.

Guerrero Oriach JL, Galán Ortega M, Ramírez Fernandez A, Ariza Villanueva D, Florez Vela A, Moreno Cortés I, et al. Assessing the effect of preoperative levosimendan on renal function in patients with right ventricular dysfunction. J Clin Monit Comput. 2017. 31(1):227-230.

Guerrero Oriach JL, Navarro Arce I, Hernandez Rodriguez P, Raigon Ponferrada A, Malo Manso A, Ramirez Aliaga M et al. Preservation of renal function in cardiac surgery patients with low cardiac output syndrome: levosimendán vs beta agonist. BMC Anesthesiol. 2019;19(1):212



Guerrero-Orriach JL, Malo-Manso A, Ramirez-Aliaga M, Florez Vela AI, Galán-Ortega M, Moreno-Cortes I et al Renal and Neurologic Benefit of Levosimendán vs Dobutamine in Patients With Low Cardiac Output Syndrome After Cardiac Surgery: Clinical Trial FIM-BGC-2014-01. *Front Pharmacol*. 2020 Aug 26;11:1331

Hattori R, Matsui H, Ichihara Y, Ogawa S, Hirai M, Hayashi H et al. Staged reperfusion preserves the coronary flow reserve, especially in the regions not severely damaged by ischemic injury in the canine heart. *Angiology*. 1998; 49: 991-1004.

Heusch G. Molecular basis of cardioprotection: signal transduction in ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circ Res*. 2015; 13; 116: 674-99.

Hillege HL, Girbes AR, de Kam PJ, Boomsma F, de Zeeuw D, Charlesworth A, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000; 102: 203-10.

Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation*. 2006; 113(3): 671-8.

Harrison RW, Hasselblad V, Mehta RH, Levin R, Harrington RA, Alexander JH. Effect of levosimendan on survival and adverse events after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2013; 27: 1224-32.

Hunter JP, Hosgood SA, Barlow AD, Nicholson M. Ischaemic conditioning reduces kidney injury in an experimental large-animal model of warm renal ischaemia. *BJS*. 2015; 102: 1517–1525.

Husebye T, Eritsland J, Müller C, Sandvik L, Arnesen H, Seljeflot I, et al. Levosimendan in acute heart failure following primary percutaneous coronary intervention-treated acute ST-elevation myocardial infarction. Results from the

LEAF trial: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail.* 2013; 15: 565-72.

Jianchang H, Rongyi C, Shaopeng L, Xiaofang Y, Jianzhou Z, Xiaoqiang D. Global incidence and outcomes of adult patients with acute kidney injury after cardiac surgery: A systematic review and meta-Analysis. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2016; 30: 82-89.

Kallel S, Triki Z, Abdenadher M, Frikha I, Jemel A, Karoui A. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE criteria. *Nephrol Ther.* 2013; 9: 108-14.

Kang W, Wu X. Pre-, Intra-, and Post-Operative Factors for Kidney Injury of Patients Underwent Cardiac Surgery: A Retrospective Cohort Study. *Med Sci Monit.* 2019; 6: 5841-5849.

Kass DA, Solaro RJ. Mechanisms and use of calcium-sensitizing agents in the failing heart. *Circulation.* 2006; 113: 305-315.

Kastrup M, Carl M, Spies C, Sander M, Markewitz A, Schirmer U. Clinical impact of the publication of S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013; 57: 206-13.

Kivikko M, Lehtonen L, Colucci WS. Sustained Hemodynamic Effects of Intravenous Levosimendan. *Circulation.* 2003; 102: 2222–2227.

Kopustinskiene DM, Pollesello P, Saris NE. Potassium-specific effects of levosimendan on heart mitochondria. *Biochem Pharmacol.* 2004; 68:807–12.

Kübler W, Haass M. Cardioprotection: definition, classification, and fundamental principles. *Heart* 1996; 75:330-333.

Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002; 97: 215-52.

Lahtinen P, Pitkänen O, Pölönen P, Turpeinen A, Kiviniemi V, Uusaro A. Levosimendan reduces heart failure after cardiac surgery: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Crit Care Med*. 2011; 39: 2263-70.

Landoni G, Mizzi A, Biondi-Zoccai G, Bruno G, Bignami E, Corno L, et al. Reducing mortality in cardiac surgery with levosimendan: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010; 24: 51–7.

Landoni G, Pasin L, Cabrini L, Scandroglio AM, Baiardo Redaelli M, Votta CD, et al. Volatile Agents in Medical and Surgical Intensive Care Units: A MetaAnalysis of randomized clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016; 30: 1005-14.

Landoni et al. Volatile anesthetics versus Total Intravenous Anesthesia for cardiac surgery. *N Engl J Med*. 2019; 380: 1214-1225.

Landoni G, Nigro Neto C, Lomivorotov VV. Anesthesia for cardiac surgery. Reply. *N Engl J Med*. 2019; 381: 97-98.

Lauschke A, Teichgraber UKM, Frei U, Eckardt KU. Low-dose dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69: 1669–1674.

Le Dorze M, Bouglé A, Deruddre S, Duranteau J. Renal Doppler ultrasound: a new tool to assess renal perfusion in critical illness. *Shock*. 2012; 37: 360-5.

Lilleberg J, Laine A, Palkama T, Kivikko A, Pohjanjousi P, Kupari M. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9: 75–82.

Lomivorotov VV, Efremov SM, Kirov MY, Fominskiy EV, Karaskov AM. Low-Cardiac-Output Syndrome After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017; 31: 291-308.

Mebazaa A, Pitsis AA, Rudiger A, Toller W, Longrois D, Ricksten SE, et al. Practical recommendations on the management of perioperative heart failure in cardiac surgery. *Crit Care*. 2010; 14: 201.

Mehta RH, Van Diepen S, Meza J, Bokesch P, Leimberger JD, Tourt-Uhlig S, et al. Levosimendan in patients with left ventricular systolic dysfunction undergoing cardiac surgery on cardiopulmonary bypass: Rationale and study design of the Levosimendan in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery Requiring Cardiopulmonary Bypass (LEVO- CTS) trial. *Am Heart J*. 2016; 182: 62-71.

Metzsch C, Liao Q, Steen S, Algotsson L. Levosimendan cardioprotection reduces the metabolic response during temporary regional coronary occlusion in an open chest pig model. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51: 86-93.

Mezger V, Balzer F, Habicher M, Sander M. Venous saturation : Between oxygen delivery and consumption. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2017; 112: 492-498

Morelli A, Ertmer C, Pietropaoli P, Westphal M. Reducing the risk of major elective non-cardiac surgery: is there a role for levosimendan in the preoperative optimization of cardiac function? *Curr Drug Targets*. 2009; 10: 863-71.

Nashef SA, Roques F, Sharples LD, Nilsson J, Smith C, Goldstone AR, et al. EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012; 41:734-44.

Navarro Arce I. Efecto de Levosimendan sobre la función cardíaca y renal en el postoperatorio de cirugía cardíaca en pacientes con síndrome de bajo gasto cardíaco. [Tesis doctoral]. Málaga: Universidad de Málaga; 2017

Nespoli MR, Rispoli M, Mattiacci DM, Esposito M, Corcione A, Curcio C, et al. Preoperative optimization with levosimendan in heart failure patient undergoing thoracic surgery. *Int J Surg Case Rep*. 2016; 27:1-4.

Ng KT, Chan XL, Tan W, Wang CY. Levosimendan use in patients with preoperative low ejection fraction undergoing cardiac surgery: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Clin Anesth*. 2019; 52: 37-47

Nielsen DV, Hansen MK, Johnsen SP, Hansen M, Hindsholm K, Jakobsen CJ. Health outcomes with and without use of inotropic therapy in cardiac surgery: results of a propensity score-matched analysis. *Anesthesiology*. 2014; 120: 1098-108.

Niu ZZ, Wu SM, Sun WY, Hou WM, Chi YF. Perioperative levosimendan therapy is associated with a lower incidence of acute kidney injury after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014; 63: 107-12.

Oliveira RAG, Mendes PV, Park M, Taniguchi LU. Factors associated with renal Doppler resistive index in critically ill patients: a prospective cohort study. *Ann Intensive Care*. 2019; 9: 23.

Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young Jet al. REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail*. 2013; 1: 103–111.

Papp JG, Pollesello P, Varró AF, Végh AS. Effect of levosimendan and milrinone on regional myocardial ischemia/reperfusion-induced arrhythmias in dogs. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2006; 11: 129-35.

Papp Z, Édes I, Fruhwald S, De Hert SG, Salmenperä M, Leppikangas H, et al. Levosimendan: molecular mechanisms and clinical implications: consensus of experts on the mechanisms of action of levosimendan. *Int J Cardiol*. 2012; 23: 82-7.

Patel UD, Garg AX, Krumholz HM, Shlipak MG, Coca SG, Sint K et al. Translational research investigating biomarker endpoints in acute kidney injury (TRIBE-AKI). Preoperative serum brain natriuretic peptide and risk of acute kidney injury after cardiac surgery. *Circulation*. 2012; 125: 1347-55.

Pérez Vela JL, Martín Benítez JC, Carrasco González M, De la Cal López MA, Hinojosa Pérez R, Sagredo Meneses V et al. Clinical practice guide for the

management of low cardiac output syndrome in the postoperative period of heart surgery. *Med Intensiva*. 2012; 36 :1-44.

Pisano A, Monti G, Landoni G. Levosimendan: new indications and evidence for reduction in perioperative mortality?. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016; 29: 454-61.

Parissis JT, Andreadou I, Bistola V, Paraskevaidis I, Filippatos G, Kremastinos DT. Novel biologic mechanisms of levosimendan and its effect on the failing heart. *Expert Opin Investig Drugs*. 2008; 17: 1143–50.

Poldermans D, Devereaux PJ. The experts debate: perioperative beta-blockade for noncardiac surgery--proven safe or not?. *Cleve Clin J Med*. 2009; 76: 84-92.

Pollesello P, Mebazaa A. ATP-dependent potassium channels as a key target for the treatment of myocardial and vascular dysfunction. *Curr Opin Crit Care*. 2004. 10: 436-41.

Pollesello P, Parissis J, Kivikko M, Harjola VP. Levosimendan meta-analyses: Is there a pattern in the effect on mortality?. *Int J Cardiol*. 2016; 15: 77-83.

Pollesello P, Papp Z, Papp JG. Calcium sensitizers: What have we learned over the last 25 years? *Int J Cardiol*. 2016;15: 543–8.

Puttonen J, Kantele S, Ruck A, Ramela M, Häkkinen S, Kivikko M, et al. Pharmacokinetics of intravenous levosimendán and its metabolites in subjects with hepatic impairment. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48: 445– 54.

Rosner MH, Portilla D, Okusa MD. Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies. *Journal of Intensive Care Med*. 2008; 23.

Rosner MH, Ronco C, Okusa MD. The role of inflammation in the cardio-renal syndrome: a focus on cytokines and inflammatory mediators. *Semin Nephrol*. 2012; 32: 70-8.

Ross S, Foex P. Protective effects of anaesthetics in reversible and irreversible ischaemia–reperfusion injury. *Br J Anaesth*. 1999; 82: 622–32.

Ryding AD, Kumar S, Worthington AM, Burgess D. Prognostic value of brain natriuretic peptide in noncardiac surgery: a meta-analysis. *Anesthesiology*. 2009;111: 311-9.

Schnell D, Darmon M. Renal Doppler to assess renal perfusion in the critically ill: a reappraisal. *Intensive Care Med*. 2012; 38: 1751-60

Salgado-Pastor SJ, Martínez-Ramírez L, Arce-Salinas CA. Levosimendán: farmacología, mecanismos de acción y usos actuales. Revisión. *Rev Mex Cardiol*. 2015; 26: 141-151.

Sanfilippo F, Knight JB, Scolletta S, Santonocito C, Pastore F, Lorini FL et al. Levosimendan for patients with severely reduced left ventricular systolic function and/or low cardiac output syndrome undergoing cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21: 252.

Scolletta S, Bodson L, Donadello K, Taccone FS, Devigili A, Vincent JL et al. Assessment of left ventricular function by pulse wave analysis in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2013; 39: 1025-33.

Shi Y, Denault AY, Couture P, Butnaru A, Carrier M, Tardif JC. Biventricular diastolic filling patterns after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006; 131: 1080–6.

Soeding PF, Crack PJ, Wright CE, Angus JA, Royse CF. Levosimendan preserves the contractile responsiveness of hypoxic human myocardium via mitochondrial K(ATP) channel and potential pERK 1/2 activation. *Eur J Pharmacol*. 2011; 25:59-66.

Sonntag. S, Sundberg S, Lehtonen LA, Kleber FX. The calcium sensitizer levosimendan improves the function of stunned myocardium after percutaneous transluminal coronary angioplasty in acute myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 16: 2177-82.

Sorsa T, Pollesello P, Rosevear PR, Drakenberg T, Kilpeläinen I. Stereoselective binding of levosimendan to cardiac troponin C causes Ca<sup>2+</sup>sensitization. *Eur J Pharmacol.* 2004; 486:1-8.

Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int.* 2005; 67: 1112-9.

Toller W, Heringlake M, Guarracino F, Algotsson L, Alvarez J, Argyriadou H, et al. Preoperative and perioperative use of levosimendan in cardiac surgery: European expert opinion. *Int J Cardiol.* 2015; 1: 323-36.

Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1913-7.

Varvarousi G, Xanthos T, Sarafidou T, Katsioulas E, Georgiadou M, Eforakopoulou M. Role of levosimendan in the management of subarachnoid hemorrhage. *Am J Emerg Med.* 2016; 34: 298–306.

Vives M, Hernandez A, Parramon F, Estanyol N, Pardina B, Muñoz A et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2019; 2: 153-166.

Wang B, He X, Gong Y, Cheng B. Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery: An Update Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Biomed Res Int.* 2018;8

Xing F, Hu X, Jiang J, Ma Y, Tang A. A meta-analysis of low-dose dopamine in heart failure. *International Journal of Cardiology.* 2016; 222: 1003–1011.

Xuan H, Shu L, Mei-fei Z, Rong-lin J, Li-quan H, Guo-lian X, et al. Levosimendan versus dobutamine in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol)* 2013; 14: 400-415.



Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, Karadas F, Erdem A, Turgut OO et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007; 21: 431-5.

Yilmaz MB, Grossini E, Silva Cardoso JC, Édes I, Fedele F, Pollesello P, et al. Renal effects of levosimendan: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013; 27: 581-90.

Zangrillo A, Alvaro G, Belletti A, Pisano A, Brazzi L, Calabró MG, et al. CHEETAH Study Group. Effect of Levosimendan on Renal Outcome in Cardiac Surgery Patients With Chronic Kidney Disease and Perioperative Cardiovascular Dysfunction: A Substudy of a Multicenter Randomized Trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018; 32: 2152-2159.

Zochios V, Ansari B, Jones N. Is central venous pressure a reliable indicator of fluid responsiveness in the critically ill? *Br J Hosp Med.* 2014; 75: 598.

Zochios V, Jones N. Acute right heart syndrome in the critically ill patient. *Heart Lung Vessel.* 2014; 6:157-70.

Zhou C, Gong J, Chen D, Wang W, Liu M, Liu B. Levosimendan for Prevention of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Kidney Dis.* 2016. 67(3):408-16.

## **11. PUBLICACION AVAL DE LA TESIS**

Guerrero-Orriach JL, Malo-Manso A, Ramirez-Aliaga M, Florez Vela AI, Galán-Ortega M, Moreno-Cortes I et al Renal and Neurologic Benefit of Levosimendán vs Dobutamine in Patients With Low Cardiac Output Syndrome After Cardiac Surgery: Clinical Trial FIM-BGC-2014-01. Front Pharmacol. 2020 Aug 26;11:1331

## **12. PUBLICACIÓN DE APOYO A LA TESIS**

Guerrero Orriach JL, Navarro Arce I, Hernandez Rodriguez P, Raigon Ponferrada A, Malo Manso A, Ramirez Aliaga M et al. Preservation of renal function in cardiac surgery patients with low cardiac output síndrome: levosimendán vs beta agonist. BMC Anesthesiol. 2019;19(1):212

## **13. PREMIO**

Premio Guadalquivir de la Asociación Andaluza y Extremeña otorgado en la 64 Reunión Anual de dicha asociación en Noviembre de 2019

## ANEXO 1. AUTORIZACIÓN COMITÉ ÉTICO



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES

*Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga*

Dra. Dña. Gloria Luque Fernández  
Secretaria del CEI Provincial de Málaga

### CERTIFICA

Que el CEI Provincial de Málaga en su reunión del día: 26/02/2014 ha evaluado la propuesta de D/Dña.: José L. Guerrero Orriach, referido al Proyecto de Investigación: "*Estudio sobre el tratamiento del síndrome de bajo gasto cardíaco en el postoperatorio de cirugía cardíaca y la incidencia de disfunción renal; factores relacionados con el pronóstico de la insuficiencia renal*"

Este Comité lo considera ética y metodológicamente correcto.

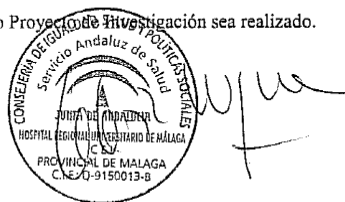
Los datos de los pacientes deberán estar debidamente disociados.

La composición del CEI en esta sesión es la siguiente:

Dra. Marta Camacho Caro (UGC Ginecología)  
Dña. Josefa Castro Barea (Gestión del Conocimiento)  
Dr. Antonio E. Guzmán Guzmán (UGC Farmacia Hospitalaria)  
Dr. José Leiva Fernández (Médico Familia)  
Dra. Aránzazu Linares Alarcón (UGC Farmacia Hospitalaria)  
Dra. Gloria Luque Fernández (Investigación)  
Dr. Fermín Mayoral Cleries (UGC Salud Mental)  
Dr. Francisco J. Mérida de la Torre (Laboratorio)  
Dra. Eva Mingot Castellanos (UGC Hematología)  
D. Antonio J. Núñez Montenegro (Subdirección Enfermería)  
Dra. Blanca O'Donnell Cortés (UGC Med. Preventiva)  
Dra. Mª Victoria de la Torre Prados (UGC UMI)  
Dra. Mª José Torres Jaén (UGC Alergia)  
D. José Vallejo Triano (Biblioteca)  
Dr. Pedro Valdivielso Felices (UGC Med. Interna)  
D. Ramón Porras Sánchez (RRHH-Abogado)  
Dra. Cristobalina Mayorga Mayorga (Laboratorio)  
Dr. Faustino R. Monis Delgado (Médico de Familia)

No existiendo ningún tipo de conflicto ético, es por lo que el CEI acepta que dicho Proyecto de Investigación sea realizado.

Lo que firmo en Málaga, a 27 de Febrero de 2014.



Fdo.: Dra. Gloria Luque Fernández  
Secretaria del CEI

## ANEXO 2. AUTORIZACIÓN AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO



DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO  
Área de Ensayos Clínicos

DESTINATARIO

FIMABIS  
Avda Carlos Haya s/n  
29010 Málaga (España)

REFERENCIA: MUH/AEC

ASUNTO: RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLÍNICO Nº EUDRACT 2014-001461-27

Adjunto se remite la resolución sobre el ensayo clínico titulado **Evaluación del efecto de preservación orgánica con el uso del levosimendán postoperatorio de cirugía cardíaca, en los pacientes con síndrome de bajo gasto, en comparación con la dobutamina**, Nº EudraCT: 2014-001461-27.

El promotor o solicitante nombrado por éste deberá notificar la fecha de inicio del ensayo en España, remitir la información pertinente o solicitar autorización a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, según proceda y de acuerdo con lo que establece el Real Decreto 223/2004, de las modificaciones relevantes a la documentación del ensayo, informes de seguimiento, sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas, finalización del ensayo y demás circunstancias que establezca la legislación vigente.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Localizador: NBTXRQCAE9

Fecha de la firma: 19/01/2015

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO

Página 1 de 3

smhaem@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
Tel.: 918225073  
Fax: 918225043



Referencia: MUH/CLIN

**ASUNTO:** RESOLUCIÓN DE AUTORIZACIÓN DEL ENSAYO CLINICO Nº  
EUDRACT 2014-001461-27

**DESTINATARIO:** FIMABIS  
Avda Carlos Haya, s/n  
29010 Málaga (España)

Vista la solicitud formulada por FIMABIS para la realización del ensayo clínico número 2014-001461-27, titulado **Evaluación del efecto de preservación orgánica con el uso del levosimendán postoperatorio de cirugía cardiaca, en los pacientes con síndrome de bajo gasto, en comparación con la dobutamina**, código de protocolo del promotor FIM-BGC-2014-01, cuyo promotor es FIMABIS se emite resolución a tenor de los siguientes:

#### ANTECEDENTES DE HECHO

**PRIMERO:** Con fecha **22/09/2014**, solicita la autorización de este ensayo clínico.

**SEGUNDO:** Con fecha 14/11/2014 se envió validación e inicio del trámite de evaluación.

A estos antecedentes de hecho les es de aplicación los siguientes:

#### FUNDAMENTOS DE DERECHO

**Único.-** Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común, modificada por la Ley 4/1999, de 13 de enero; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal «Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios» y se aprueba su Estatuto, y demás normas aplicables.

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
Fecha de la firma: 19/01/2015

Localizador: NBTXRQCAE9

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

**CORREO ELECTRÓNICO**  
smhaem@aemps.es

Página 2 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
Tel.: 918225073  
Fax: 918225043



Así, del expediente se deduce que se cumplen los requisitos establecidos para su autorización de acuerdo con el artículo 22 del Real Decreto 223/2004.

Por todo lo anteriormente expuesto la Directora de la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios en el ejercicio de sus competencias **RESUELVE:**

1º.- AUTORIZAR la realización de este ensayo clínico con número EudraCT 2014-001461-27, con efecto desde el día 13/01/2015 por entender que se cumplen los requisitos establecidos en el artículo 22.1 del RD 223/2004.

Contra esta Resolución, que pone fin a la vía administrativa, puede interponerse potestativamente Recurso de Reposición ante el/la Director/a de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios en el plazo de un mes, conforme a lo dispuesto en el artículo 116 y 117 de la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones públicas y del Procedimiento Administrativo Común, o interponerse Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses a contar desde el día siguiente a la recepción de la presente notificación, conforme a lo dispuesto en la Ley Reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa de 13 de julio de 1998, y sin perjuicio de cualquier otro recurso que pudiera interponerse.

LA DIRECTORA DE LA AGENCIA ESPAÑOLA  
DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

D<sup>a</sup>. Belén Crespo Sánchez-Eznarriaga

Firmado digitalmente por: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
Fecha de la firma: 19/01/2015

Localizador: NBTXRQCAE9

Puede comprobar la autenticidad del documento en la aplicación Localizador de la Web de la AEMPS

CORREO ELECTRÓNICO  
smhaem@aemps.es

Página 3 de 3

C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8  
28022 MADRID  
Tel.: 918225073  
Fax: 918225043

## ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Investigador: Dr. Guerrero

Página 1 de 8

### Hoja de información al participante y documento de consentimiento informado

**Título del estudio:** "Evaluación del efecto de preservación renal con el uso de levosimendán postoperatorio de cirugía cardíaca, en los pacientes con síndrome de bajo gasto cardíaco, en comparación con la dobutamina."

**Centro del estudio:** Hospital Virgen de la Victoria

#### Lea detenidamente este documento

Le invitamos a participar en un estudio de investigación. Antes de que se decida a participar, es importante que entienda por qué se realiza esta investigación y en qué consistirá. Si algo no está claro o si desea más información, puede hacernos todas las preguntas que quiera. Estamos a su disposición para responder a cualquier pregunta que tenga, ahora o en cualquier momento durante el estudio.

#### ¿CUÁL ES LA FINALIDAD DEL ESTUDIO?

Los estudios de investigación se realizan para encontrar la mejor manera de tratar a los pacientes. En los estudios de investigación pueden evaluarse fármacos u otro tipo de tratamientos.

En este estudio se comprobará el efecto que tiene sobre la función renal el uso de los distintos fármacos necesarios en el postoperatorio en situaciones de bajo gasto cardíaco. El SBGC podría ser considerado como una forma de insuficiencia cardíaca aguda (ICA); el SBGC es una causa importante de muerte perioperatoria en el paciente sometido a cirugía cardíaca.

En España la incidencia de la situación de bajo gasto cardíaco en el postoperatorio de cirugía cardíaca es del 10% al 40%. Esta situación, que es el funcionamiento insuficiente de su corazón después de la cirugía, hace necesario el apoyo con fármacos inotrópicos, que ayudan al funcionamiento de su corazón, actualmente el uso de fármacos como la dobutamina o el levosimendán se hace de manera indistinta al tener un perfil similar; así es recogido en las guías de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación.

Casi todos los estudios defienden que necesitar apoyo farmacológico con estos fármacos es un factor de riesgo para producir una disfunción renal en este tipo de pacientes; sin embargo el levosimendán podría disminuir este riesgo por su papel protector renal, basándonos en trabajos realizados recientemente.

**La finalidad de este estudio de investigación es evaluar si el uso del levosimendán, en pacientes con bajo gasto cardíaco produce nefropreservación a diferencia de la dobutamina, gracias a la mejoría de la función miocárdica y de la perfusión renal.**

Un comité ético de investigación clínica independiente ha aprobado el estudio.



Se le ha pedido que participe en este estudio porque podría necesitar apoyo farmacológico en el postoperatorio inmediato tras ser operado de corazón.

En el estudio participarán alrededor de 80 pacientes.

Mientras participe en este estudio, no podrá participar en ningún otro estudio de investigación médica.

#### **¿QUÉ TRATAMIENTO RECIBIRÉ?**

En este estudio hay dos grupos de tratamiento.

- Administración de dobutamina desde el inicio del cuadro si su médico diagnostica un síndrome de bajo gasto cardíaco.
- Administración de levosimendan desde el inicio del cuadro si su médico diagnostica un síndrome de bajo gasto cardíaco; debido a que este tratamiento tarda entre 4 y 6 horas en empezar a ser efectivo, durante ese tiempo se simultaneará con dobutamina para tratar el problema cardíaco, siendo retirada en cuanto el levosimendan sea suficiente para su tratamiento.

**Durante el estudio, usted no sabrá a qué grupo de tratamiento le han asignado.**

#### **¿CÓMO SE DECIDIRÁ SI RECIBO DOBUTAMINA O LEVOSIMENDAN?**

**Cada paciente al que se permita participar en el estudio será asignado a un grupo al azar (aleatoriamente), como al lanzar una moneda al aire.** La probabilidad de que usted reciba sevoflurano o propofol es del 50% (1 sobre 2).

#### **¿QUÉ SUCEDE CON LA MEDICACION QUE TOMO Y LA CIRUGIA QUE SE ME VA A REALIZAR?**

No existen interacciones, ni contraindicaciones de ningún tratamiento que usted toma, ni afecta la cirugía.

#### **¿QUÉ SUCEDERÁ DURANTE EL ESTUDIO?**

Se le sacaran determinados marcadores a través de analíticas, aprovechando los controles habituales que se realizan a los pacientes, que como usted, se someten a este tipo de intervención, además sacaremos muestras de orina de su sonda.

#### **¿QUÉ PROCEDIMIENTOS SE REALIZARÁN SI ACEPTO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?**

**Visita de selección:** Tendrá que realizar una visita de selección. En ella, una vez que haya firmado el documento de consentimiento para participar, el médico del estudio revisará su historia clínica. Si cumple los requisitos necesarios para entrar en el estudio se le comunicará que ha sido seleccionado. Las visitas durarán unos 30 minutos.

#### **¿QUÉ PROCEDIMIENTOS SE REALIZARÁN DURANTE EL ESTUDIO?**

Se harán las pruebas y los procedimientos descritos a continuación:



- **Extracción de sangre:** a través de las vías canalizadas en el intraoperatorio:
  - Esta sangre se utilizará para comprobar su estado general de salud y diversas mediciones bioquímicas
  - La cantidad total de sangre extraordinaria, extraída a cada paciente durante todo el estudio será de aproximadamente 40 ml.
- Puede que, en algunos casos, haya que repetir la extracción de sangre.
- **Extracción de orina:** a través de la sonda de la orina, dos veces durante el tratamiento.

#### **¿TENGO QUE HACER ALGO ANTES O DESPUES DE LA INTERVENCION RELACIONADO CON EL GRUPO DE ESTUDIO?**

Si decide participar en este estudio, se compromete a que se le administre como fármaco hipnótico el que se le adjudique en la aleatorización. No tendrá que realizar ninguna modificación en su tratamiento antes ni después de la cirugía relacionada con el grupo al que esté asignado.

#### **¿HABRA ALGUNA DIFERENCIA EN CUANTO A SEGURIDAD, DOLOR O NIVEL DE CONCIENCIA ENTRE AMBOS GRUPOS?**

Cualquiera de los dos grupos, recibe fármacos completamente seguros y de práctica clínica habitual siendo de elección del anestesiólogo, asegurando los dos su hipnosis y por lo tanto que usted no sea consciente de lo que está sucediendo, esto lo controlamos a través de monitores fiables que registran su actividad cerebral. En ambos grupos se ponen protocolos analgésicos similares, no influyendo el tipo de anestesia recibida para ello, asegurándole el tratamiento intensivo para que usted no sufra dolor.

#### **¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS?**

##### **Posibles efectos secundarios del medicamento/tratamiento:**

Ambos fármacos tienen un perfil seguro los efectos secundarios aunque todos los medicamentos pueden causar efectos no deseados, denominados efectos secundarios.

**Los Efectos secundarios observados con mayor frecuencia con la administración de dobutamina incluyen:**

**Ritmo cardíaco aumentado, presión sanguínea y actividad ventricular ectópica:** Se ha observado un aumento en la presión sistólica de la sangre de 10-20 mmHg y un aumento en la frecuencia cardíaca de 5 a 15 latidos/minuto en la mayoría de los pacientes. Aproximadamente 5% de los pacientes presentaron latidos ventriculares prematuros aumentados durante las infusiones. Estos efectos están relacionados con la dosis.

**Hipotensión:** Se han descrito reducciones precipitadas en la presión sanguínea ocasionales en asociación con la terapia con clorhidrato de DOBUTAMINA. Una reducción en la dosis o una interrupción en la infusión por lo general resultan en un retorno rápido de la presión sanguínea a sus valores basales. Sin embargo, en casos raros puede requerirse de una intervención y esta reversibilidad puede no ser inmediata.

**Reacciones en los sitios de infusión intravenosa:** Se ha reportado ocasionalmente flebitis. Se han descrito cambios inflamatorios locales posteriores a la infiltración; casos aislados de necrosis cutánea.

**Otros efectos no comunes:** Se han reportado los siguientes efectos entre 1 a 3% de los pacientes: náusea, dolor de cabeza, dolor de angina, dolor de pecho no específico, palpitaciones y sensación de falta de aire.

Su anestesista monitorizará estos efectos y, si se producen, usted será tratado en consecuencia.

**Los efectos secundarios observados con mayor frecuencia con la administración de levosimendan incluyen:**

Hipocaliemia; insomnio; cefalea, mareo; taquiarritmias, extrasístoles ventricular, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica, extrasístoles; hipotensión; náuseas, estreñimiento, diarrea, vómitos.

**Efectos secundarios de las pruebas realizadas:**

**Extracción de sangre:** la extracción de sangre puede causar un hematoma en el lugar de penetración de la aguja en la piel. Algunas personas se desmayan y, en casos raros, pueden producirse infecciones.

#### ¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DE PARTICIPAR EN EL ESTUDIO?

La participación en este estudio puede ayudarle a mejorar su situación cardíaca y renal tras una insuficiencia cardíaca en el postoperatorio de cirugía cardíaca, aunque no podemos garantizarle que vaya a obtener alguno de esos efectos beneficiosos. Puede ocurrir también que no obtenga ningún efecto beneficioso. Es posible que su participación en el estudio ayude a futuros pacientes.

#### ¿QUÉ OTROS TRATAMIENTOS HAY?

En lugar de participar en este estudio, puede optar por recibir el tratamiento habitual. Aunque en la práctica clínica diaria se utilicen ambos fármacos de manera habitual para el intraoperatorio y postoperatorio siendo por lo tanto la utilización de los mismos lo normal durante el intra y postoperatorio. El anestesista del estudio responderá a todas las preguntas que quiera hacer sobre ellos.

Si decide no participar en este estudio, la asistencia médica que reciba de los médicos responsables de su tratamiento no cambiará y vigilarán estrechamente su salud.

**¿QUÉ TENGO QUE HACER?**

**Mientras participe en el estudio, deberá hacer lo siguiente:**

- Facilitar información correcta y exacta sobre sus antecedentes médicos y sobre su enfermedad actual.
- Comunicar al médico del estudio cualquier problema de salud que tenga.
- Comunicar al médico alergias y reacciones ante la exposición a cualquier fármaco anestésico.
- No participar en otros estudios de investigación médica.

**ASPECTOS ECONÓMICOS DEL ESTUDIO**

Los profesionales que participan en el mismo, incluido el investigador, no serán remunerados por realizar este estudio.

El paciente no recibirá remuneración alguna por participar en este estudio.

**¿QUÉ OCURRIRÁ CON LA INFORMACIÓN QUE SE RECOJA SOBRE MÍ?**

El médico del estudio conservará durante al menos 15 años sus registros médicos personales y una lista en la que se vinculará el nombre de cada paciente con su código numérico.

Las autoridades sanitarias, los miembros de los comités de ética y los empleados del centro del estudio tendrán acceso a esta lista y podrán comparar y verificar la información obtenida sobre usted en el estudio con la contenida en sus registros médicos. Su historia clínica no se hará pública, en la medida en que lo permita la ley. Al firmar este documento, autoriza el acceso directo a sus registros médicos por parte de las personas que tengan motivos legítimos para consultarlos.

Puede concertar una cita con el médico del estudio para consulta, cancelación o rectificación de la información obtenida sobre usted, así como solicitar que se corrijan los posibles errores conforme a la Ley 15/1999 de Protección de Datos Personales

**¿QUÉ OCURRIRÁ SI CAMBIO DE OPINIÓN?**

Su participación en este estudio es voluntaria. No está obligado a participar. También puede decidir participar ahora y cambiar de opinión más tarde, lógicamente hasta el momento en el que se le vaya a anestesiar. Su decisión no afectará a su asistencia habitual. No influirá en que usted reciba la asistencia, los medicamentos y el equipo que deba recibir.

El médico del estudio podrá retirarle de éste en cualquier momento, con o sin su conformidad. Esta decisión se tomará si:

- Por motivos médicos, lo mejor para usted es dejar de participar en el estudio.
- Se cancela el estudio.

**¿CON QUIÉN DEBO PONERME EN CONTACTO PARA SOLICITAR MÁS INFORMACIÓN?**

**Si tiene alguna duda acerca del estudio, póngase en contacto con:**

*Dr. José Luis Guerrero Orriach*

*Investigador*

*Teléf.: 653387201*

**Si considera que este estudio le ha causado algún daño, póngase en contacto con:**

*Dr. José Luis Guerrero Orriach*

*Investigador*

*Teléf.: 653387201*

**Si tiene alguna duda sobre sus derechos como paciente que participa en un estudio de investigación, póngase en contacto con:**

*Dr. José Luis Guerrero Orriach*

*Investigador*

*Teléf.: 653387201*

***Si da su consentimiento, lea el texto siguiente y fírmelo.***

Este documento de consentimiento contiene información importante. Le ayudará a decidir si desea participar en este estudio. Si aún tiene alguna pregunta, hágasela al médico o a un miembro del personal del estudio antes de firmar este documento.

**Consentimiento para participar en el estudio**

- He leído esta información.
- Se ha redactado en un idioma que puedo leer y comprender.
- Me han explicado este estudio.
- Han respondido a todas mis preguntas sobre el estudio, los posibles riesgos, los efectos secundarios y la administración de la medicación del estudio a mi entera satisfacción.
- De acuerdo con esta información, accedo voluntariamente a participar en este estudio.

Recibirá una copia firmada de esta hoja de información al participante y documento de consentimiento informado.

---

Nombre completo del participante (en mayúsculas)

---

Firma del participante

---

Fecha dd-MES-aaaa

---

Nombre y apellidos de la persona que obtiene el consentimiento (en mayúsculas)

---

Firma de la persona que obtiene el consentimiento

---

Fecha dd-MES-aaaa

Cuando el sujeto o su representante legal no sepan leer o escribir, es obligada la presencia de al menos un testigo imparcial. El testigo imparcial deberá estar presente durante toda la conversación sobre el consentimiento informado. Cualquier otro uso del testigo (p. ej., sólo testigo de la firma) debe figurar expresamente en el DCI.

**Declaración del testigo imparcial (obligatoria cuando el sujeto o su representante legal no sepan leer o escribir)**

Confirmando que se ha explicado debidamente al paciente o a su representante legal la información contenida en el documento de consentimiento y que aparentemente la ha comprendido, y confirmando que el paciente o su representante legal han otorgado voluntariamente su consentimiento.

---

Nombre y apellidos del testigo imparcial (en mayúsculas)

---

Firma del testigo imparcial

---

Fecha dd-MES-aaaa



## ANEXO 4. PREMIO GUADALQUIVIR

# 64 REUNIÓN ANUAL AAEAR

21-23 NOV 2019 GRANADA

ASOCIACIÓN ANDALUZA-EXTREMEÑA  
DE ANESTESIOLOGÍA, REANIMACIÓN Y TERAPÉUTICA DEL DOLOR (AAEAR)

**Certifica que el Trabajo:**

**Evaluación del efecto de preservación orgánica con el uso del levosimendán postoperatorio de cirugía cardíaca, en los pacientes con síndrome de bajo gasto, en comparación con la dobutamina: Ensayo clínico FIM-BGC-2014-01.**

AUTORES: IPs: Guerrero Orriach JL, Malo Manso A.  
ICs: Ramirez Aliaga M, Ramirez Fernandez A, Galan Ortega M, Florez Vela A, Moreno Cortes MI, Ariza Villanueva D, Escalona Belmonte JJ, Alcaide Torres J, Santiago Fernandez C, Rubio Navarro M, Quesada Muñoz G, Garrido Sanchez L, Cruz Mañas J.

**HA OBTENIDO:**

**PREMIO GUADALQUIVIR**

En la actividad de formación continuada:  
**“64ª REUNIÓN ANUAL DE LA ASOCIACIÓN ANDALUZA-EXTREMEÑA DE ANESTESIOLOGÍA, REANIMACIÓN Y TERAPÉUTICA DEL DOLOR”**  
celebrada en Granada, del 21 al 23 de noviembre de 2019.



Actividad Acreditada por la Secretaría General de Investigación, Desarrollo e Innovación en Salud de la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía con 2,5 créditos totales.

**Expediente:** 4675/2019

**Fecha de resolución:** 13 de noviembre de 2019

Sevilla, 23 de Noviembre de 2019



ASOCIACIÓN ANDALUZA - EXTREMEÑA  
DE ANESTESIOLOGÍA, REANIMACIÓN  
Y TERAPÉUTICA DEL DOLOR  
C.I.F. G - 41355975

Dra. Ángela Palacios Córdoba  
Presidenta 64ª Reunión AAEAR

Dra. Mercedes Echevarría Moreno  
Presidenta AAEAR